

Erbliche Sondertypen der Mikrocephalien

von

Karl Braun

aus

Schönsee/Oberpfalz

1970
—

1971 № 30

Aus dem Institut für Humangenetik und Anthropologie
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. G. Koch

Erbliche Sondertypen der Mikrocephalien

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Karl Braun

aus

Schönsee/Oberpfalz

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Schiefer

Referent: Professor Dr. G. Koch

Tag der mündlichen Prüfung: 24. 11. 1970

Inhaltsverzeichnis:

A. Einleitung: Klinisches Bild der Mikrocephalie.....	S. 1
B. Ätiologie und Pathogenese der Mikrocephalien-Häufigkeit	S. 4
I. Erworbene Mikrocephalien.....	S. 6
II. Erbliche Mikrocephalien.....	S. 8
a) Erbgänge der Mikrocephalien (einfache Formen)..<	S. 8
b) Erbliche Sondertypen der Mikrocephalien.....	S. 9
1. Mikrocephalien bei erblichen Stoffwechsel-	
störungen (Enzymdefekten).....	S. 10
2. Mikrocephalien bei erblichen Syndromen	
(Sondertypen des Schwachsinn)s.....	S. 14
3. Mikrocephalien und dysraphische Störungen...	S. 27
4. Mikrocephalie und Chromosomenstörungen.....	S. 29
III. Häufigkeit.....	S. 33
C. Ausgangsmaterial und Ergebnis der eigenen Untersuchungen	S. 35
I. Erbliche Mikrocephalien (Sondertypen).....	S. 36
a) SJÖGREN-LARSSON-Syndrom.....	S. 36
b) Aniridie-Wilms' Tumor-Syndrom.....	S. 41
c) Mikrocephalie und tapeto-retinale Degeneration.	S. 43
d) Mikrocephalie und Mikrosphärocytose.....	S. 47
e) PARHON-BALLIF-LAVRENENCO-Syndrom.....	S. 49
II. Mikrocephalie und dysraphische Störungen.....	S. 51
III. Ergebnisse.....	S. 59
D. Zusammenfassung.....	S. 61
E. Schrifttum.....	S. 63
F. Lebenslauf.....	S. 76

A. Einleitung:

Klinisches Bild der Mikrocephalie

Nach der allgemein üblichen Definition wird das Vorliegen einer Mikrocephalie dann angenommen, wenn der Kopfumfang um mehr als die dreifache Standardabweichung (-3σ) unter dem für die betreffende Bevölkerung bei gleichem Alter und Geschlecht festgestellten Mittelwert liegt. Gleichzeitig muß ein ausgeprägtes Mißverhältnis zwischen Hirn- und Gesichtsschädel bestehen. (v. VERSCHUER, 1959; BRANDON - KIRMAN - WILLIAMS, 1959; KOCH, 1968).

Nach HEIMENDINGER (1958) beträgt der normale mittlere Kopfumfang für erwachsene Männer 55,0 cm, für Frauen 54,0 cm. Die entsprechenden -3σ - Grenzen liegen für Männer bei 51,1 cm und für Frauen bei 49,5 cm. Die starke Verkleinerung des knöchernen Gehirnschädels bei weitgehend normal entwickeltem Gesichtsschädel verleiht dem menschlichen Gesicht ein vogelhaftes Aussehen ("pinhead"). Die Stirn ist stark fliehend, die Überaugenwülste sind ausgeprägt, Nase und Oberkiefer deutlich vorspringend, Mund- und Kinnregion weichen zurück (Mikrognathie). In Seitenansicht zeigt der Kopf ein auffallendes Winkelpprofil.

Nach OSTERTAG (1956) "geht die Mikrocephalie parallel mit einer Kümmerbildung des übrigen Körperwuchses oder Verbildung des Körperparenchyms". Die Werte der Körpergröße und des Körpergewichtes der meisten Mikrocephalen liegen also unter denen der Durchschnittsbevölkerung. "Eigentlicher Zwergwuchs dagegen ist selten" (HANHART, 1958). Die Lebenserwartung ist bei den Mikrocephalen deutlich herabgesetzt, besonders bei den exogenen. "Nach VOGT erreichen von 124 Patienten 102 das 20. Lebensjahr nicht" (JELGERSMA, 1928). Ein Alter von 76 Jahren, wie es HANHART (1958) beobachten konnte, ist eine Ausnahme.

Wenig Angaben liegen über die Fertilität der Mikrocephalen vor. Im allgemeinen ist sie "fast Null", wie KOMAI -

KISHIMOTO - OZAKI (1955) feststellten. Jedoch konnten sie in ihrem Material von 143 Fällen fünf Mikrocephale finden, die Kinder hatten. Die Menstruation bei weiblichen Mikrocephalen kann regelmäßig sein (HANHART, 1958; BÖÖK - SCHUT - REED, 1953) oder fehlen, wie bei den von JACOB (1936) beschriebenen zwei Schwestern. Geschlechtstrieb ist nach STRINGARIS (1929) "sehr wenig oder gar nicht vorhanden". MAYER - REISCH (1930) konnten bei ihrer klinischen Studie an zwei Mikrocephalen Azospermie mikroskopisch nachweisen. Das Membrum war "gut entwickelt", die "Testikel jedoch um die Hälfte kleiner als normal". Häufig liegt ein Kryptorchismus vor. Eine normale Intelligenz bei der Mikrocephalie entsprechenden Kopfmaßen ist sehr selten. Sie konnte beobachtet werden von PFISTER (1894) und HECHST (1932). Meist liegen bei Mikrocephalie Intelligenzdefekte vor, die der Imbezillität oder der Idiotie entsprechen, selten der Deбилität. Unter 108 Fällen von BRANDON - KIRMAN - WILLIAMS (1959) erreichte nur einer einen IQ von 59, wobei nur insgesamt 3 auf einen IQ von über 50 kamen.

"Ein für die Mikrocephalie charakteristisches klinisches psychopathologisches Bild besteht nicht. Die klinischen Erscheinungen werden von der Funktionstüchtigkeit des Gehirns bestimmt" (SCHÖNENBERG, 1967).

Obwohl einige Fälle von sehr starkem familiärer Mikrocephalie ein vollkommen normales EEG zeigten, liegt dennoch bei 2/3 der von DUMERMUTH (1965) untersuchten mikrocephalen Fälle ein abnormer EEG-Befund vor, erklärbar durch pathologische Gehirnveränderungen. Nach SCHOB (1930) beträgt das mittlere Hirngewicht für männliche Neugeborene 371 g, für weibliche 361 g, für männliche Erwachsene 1388 g und für weibliche 1252 g. MONAKOW (1926) und MINKOWSKI (1955) beschrieben Hirngewichte von 25,0 g, BARLOW sogar von 15,9 g, wie DUBITSCHER (1937) erwähnt. Im allgemeinen werden Gehirne unter 900 g beim Erwachsenen als mikrocephal gerechnet (OSTERTAG, 1956). Die Verkleinerung des Gehirns betrifft in den meisten Fällen nicht alle Hirnanteile gleichmäßig; es überwiegt die dysharmonische Hypoplasie, wobei die neencephalen Anteile weitaus häufiger betroffen sind als die palaeencephalen. Kleinhirn und Insel bleiben häufig unbedeckt. Die Großhirnhemisphären können verschiedene Anomalien der Gyrfikation aufweisen: Makrogyrie,

Mikrogyrie, Agyrie. Eingehende Untersuchungen an mikrocephalen Gehirnen - besonders auch histologische - machten JACOB (1936), MINKOWSKI (1955) und VOGT (1905), der auch die Rückenmarksveränderungen untersuchte. Corpus callosum und Kommissuren können fehlen oder mangelhaft entwickelt sein. Ferner können Veränderungen an den basalen Cysten, Porencephalien, sowie ein Hydrocephalus in- und externus vorliegen, der auch im Encephalogramm nachweisbar ist. Häufig ist im Röntgenbild eine verdickte Schädelkalotte zu erkennen. Diese Hyperostose des Schädels ist nach EBEL (1969) als "Kompensationserscheinung" zu verstehen.

Die Fontanellen mikrocephaler Kinder sind immer klein und meist frühzeitig geschlossen. Vermehrte Impressiones digitatae sind als Folge einer fehlerhaften Ossifikation der Schädelknochen zu deuten (SCHÖNENBERG, 1967). Normale Nahtverhältnisse im Röntgenbild beobachteten MAYER und REISCH (1930). Die Schädelnähte können aber auch hypoplastisch sein. Im Nahtbereich finden sich nicht selten wulstartige Auftreibungen.

Das neurologisch klinische Bild der exogenen Mikrocephalie kann alle Formen spastischer Lähmungen vom Typ der cerebralen Kinderlähmung aufweisen, wie sie von SCHLACK (1951) beschrieben werden: Tetraparesen, Di- und Hemiplegien, atonisch-astatische Lähmungen, Athetosen. Als Folge einer cerebralen Kinderlähmung können Kyphosen, Skoliosen, Kyphoskoliosen, schwere Versteifungen der Extremitätengelenke, Hüftluxationen und Deformierung der Füße (ähnlich dem Klumpfuß) auftreten (LINDEMANN, 1963).

Neben Mißbildungen der inneren Organe (z. B. Herz) kommt es wiederholt zur Ausbildung von Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten. Auch werden Spalt- und Hemmungsmißbildungen des Nervensystems (Encephalocoele, Meningocoele) beschrieben. Die häufigsten Hirnnervenstörungen sind: Strabismus con- und divergens, Nystagmus und Opticusatrophien, die häufig Blindheit bedingen. Nicht selten treten fokale und generalisierte epileptische Anfälle auf, sowohl bei den exogenen als auch bei den endogenen Mikrocephalien. "Die Annahme von IBRAHIM (1904), krampfartige Zustände machten das Vorliegen einer echten Mikrocephalie unwahrscheinlich, hat keine Bestätigung gefunden" (DUBITSCHER, 1937).

B. Ätiologie und Pathogenese der Mikrocephalien - Häufigkeit

Zur Pathogenese der Mikrocephalie "wissen wir, daß es sich um ein primäres Zurückbleiben der Gehirnentwicklung handelt, weil die Bildung des Schädels von der des Gehirns abhängig ist" (HALLERVORDEN, 1953). Eine vorzeitige Verknöcherung des Hirnschädels mit dadurch bedingter Hirnschädigung ist beim Menschen sicher eine große Ausnahme. Doch kann "eine Mikrocephalie und eine Gehirnmißbildung von bestimmtem Typus auch beim Menschen durch vorzeitige Synostose vorkommen" (BRENNER, 1951). GRIEPENTROG (1952) beobachtete bei einer Neugeburt einen extrem starken Abbau des Großhirns. Trotz dieses encephaloklastischen Vorgangs bestand ein nahezu normal ausgebildeter Schädel. "Die Ätiologie der Mikrocephalie ist zweifellos nicht einheitlich und keineswegs in allen Einzelheiten geklärt" (CATEL, 1961). Grundsätzlich gilt das gleiche wie für alle menschlichen Mißbildungen (GREBE, 1954). Auch die bisherigen Zwillingsbeobachtungen geben keine ausreichenden Anhaltspunkte, die eine eindeutige Aussage über exogene oder endogene Genese einer Mikrocephalie zulassen (KOCH, 1963). Dennoch ist es für die erbbiologische Begutachtung bzw. eugenische Beratung von außerordentlicher Wichtigkeit, diese Einteilung nach der Entstehungsursache in exogene und endogene Mikrocephalie vorzunehmen. Ein Hilfsmittel zur differentialdiagnostischen Unterscheidung gibt BRENNER (1941 und 1951) an: Mit Hilfe der Encephalographie kann man grobmorphologische Ventrikelveränderungen im Gegensatz zum normalen Ventrikelsystem feststellen. Formveränderung der liquorführenden Räume deutet auf exogene Genese, keine encephalographisch feststellbare Formveränderung deutet auf mikroskopische Prozesse oder die Beteiligung endogener Momente. Doch sprechen grobmorphologische Ventrikelveränderungen nicht für eine exogene Genese, wenn zugleich eine erbliche Stoffwechselstörung vorliegt.

Katarakte und Mikrophthalmie können auf ein erbliches Mißbildungssyndrom hinweisen, ebenso wie Mikrophthalmie mit anderen pathologischen Veränderungen an Auge und der Haut (Ichthyosis congenita, Xerodermie). Insbesondere familiäres Vorkommen oder das gleichzeitige Vorliegen von Spina bifida oder ähnlichen schweren Degenerationszeichen sprechen für endogene Anlage (DUBITSCHER, 1937; BENDA, 1960). Einen sicherlich "eigenen genetisch bedingten Typus der Mikrocephalie" stellen die in den Anstalten vorhandenen älteren Mikrocephalen, "die neurologisch die geringsten Ausfälle zeigen", dar (KOCH, 1961). Sie zählen zu den adulten Mikrocephalien, deren klinisches Bild "durch einen Minder-Kleinwuchs und gewöhnlich durch ein Fehlen cerebraler Lähmungen charakterisiert" ist (KOCH, 1968).

Das Vorliegen einer cerebralen Lähmung stellt keinen eindeutigen Beweis für eine exogene Genese dar, wie VAN DEN BOSCH angenommen hat, doch werden die Krankheitsbilder vom Typ der cerebralen Lähmung als vorwiegend exogen bedingt angesehen (CATEL, 1951; KOCH, 1966). Daß eine cerebrale Lähmung auch sekundär zu einer erblichen Mikrocephalie hinzutreten kann, zeigt die Beobachtung von STRINGARIS (1929) und von OSTERTAG (1956), der ein mikrocephales Gehirn abbildet, das mit Sicherheit eine überlagernde Entzündung durchgemacht hat. Auf eine exogene Genese weisen insbesondere die angeborenen Herzmißbildungen hin, die nach KLEINE (1958) verursacht werden können durch intrauterine Toxoplasmose, intrauterine Viruserkrankungen und durch ionisierende Strahlen, - alles teratogene Einflüsse, die auch als exogene Ursachen von Mikrocephalie in Frage kommen. Auch Taubheit, Augendefekte, Hydrocephalus, Spina bifida können Hinweis auf exogene Schädigung sein (GREGG-Syndrom).

Oft ist eine angeborene Störung, wie THALHAMMER (1960) auf Grund seiner Beobachtungen an 882 Neugeborenen feststellt, "das Ergebnis eines quantitativ wechselnden Zu-

sammenwirkens exogener und endogener Faktoren".

Bei den aufgezeigten differentialdiagnostischen Schwierigkeiten hinsichtlich der Ätiologie sind bei der Frage nach der Erbllichkeit alle ausschließenden Faktoren zu berücksichtigen, insbesondere ist darauf zu achten, ob solche aus der Vorgeschichte erhellen. Lassen sich diese nicht finden, so darf im allgemeinen die Mißbildung nur dann als erbbedingt angesehen werden, "wenn der Erbbeweis durch den positiven Sippenbefund unmittelbar geführt wird" (GREBE - WINDORFER, 1953).

I. Erworbene Mikrocephalien

Die exogenen Mikrocephalien können wie alle frühkindlichen Hirnschäden während dreier Perioden eintreten:

"1. während der Schwangerschaft (intrauterin, pränatal), 2. während der Geburt (peri- bzw. intranatal), 3. während der ersten Lebensjahre (postnatal)" (ZÜLCH, 1963). Verschiedene Ursachen sind dafür verantwortlich, wobei viele nur in einem bestimmten zeitlichen Spektrum der Keimesentwicklung teratogene Wirksamkeit entfalten, also spezifisch sind für ein bestimmtes Entwicklungsstadium (SCHEID, 1966).

Eine pränatale Mikrocephalie kann durch alle Noxen hervorgerufen werden, die als Mißbildungsursachen bekannt geworden sind (NACHTSHEIM, 1963). Eine charakteristische Symptomatologie weist die Rötelnembryopathie (GREGG-Syndrom) auf: Minderwuchs, Schwachsinn, Mikrocephalie, Linsentrübung, Herzfehler, Innenohrschäden und Milchzahndefekte. Lenz (1961) spricht hier im eingeschränkten Sinn von Phänokopie. Gleiche Symptomenkombination tritt auch bei anderen Virusembryopathien auf (Mumps, Hepatitis epidemica, Poliomyelitis, Masern, Varizellen, Herpes zoster). THALHAMMER (1960) zieht daraus den Schluß, daß der Embryo "nur auf die Noxe 'Virus' charakteristisch zu reagieren vermag". Auch bei Cytomegalie

wird oft Mikrocephalie beobachtet (FLAMM, 1959). Von den Protozoeninfektionen spielen Listeriose und Toxoplasmosen eine Rolle, bei der allerdings nach THALHAMMER (1960) Mikrocephalie sehr selten vorkommt. Mikrocephalie kombiniert mit Augenveränderungen als mögliche Folge von intrauteriner Röntgen- und Radiumbestrahlung haben ZAPPERT (1927) und GOLDSTEIN (1930) aufgezeigt. Nach ZAPPERT (1927) tritt Mikrocephalie "mindestens in der Hälfte aller Fälle von intrauteriner Bestrahlung auf". FALK (1959) beobachtete einen mikrocephalen weiblichen Säugling von gesunden Eltern, bei dessen Mutter in der Frühschwangerschaft ein diagnostischer Radiojodspeichertest mit 15 Microcurie J ¹³¹ vorgenommen worden ist. 6 Fälle von Mikrocephalie infolge einer Atombombenexplosion sah PLUMMER (1952). Als weitere Ursachen für Mikrocephalie kommen in der pränatalen Phase hormonelle Störungen (Embryopathia diabetica und thyreotica), Sauerstoffmangel und Blutungen während der Schwangerschaft in Betracht. Während SCHULZE (nach DOST, 1961) zu dem Schluß kommt, daß der Morbus haemolyticus neonatorum keine Mißbildung induziert, konnten BRANDON - KIRMAN - WILLIAMS (1959) in 18 von 20 Fällen einen geringeren Kopfumfang nachweisen, der allerdings nur bei 5 Fällen nahe an die -3σ Grenze ging, so daß nicht eindeutig von Mikrocephalie gesprochen werden kann. Schwangerschaftsintoxikationen, Abtreibungsversuche (Chinin) sind weitere mögliche Ursachen einer Mikrocephalie.

Für das Entstehen einer perinatal bedingten Mikrocephalie ist die Bedeutung des Geburtstraumas im Sinne einer mechanischen Beeinträchtigung mit Fortschreiten der geburtshilflichen Technik nicht mehr so bedeutend. Daß jedoch hypoxämische Schäden, deren Ursache in Kreislaufstörungen oder Blutungen unter der Geburt zu sehen ist (HALLERVORDEN - MEYER, 1956), in ihren Folgezuständen das Bild der Mikrocephalie beinhalten können, konnten GROSS - KALTENBÄCK (1959) an einem mit 2 Jahren verstorbenen weiblichen Säugling,

bei dem eine lange dauernde Geburtsasphyxie nachgewiesen war, zeigen. "Haben Umfang und Volumen des Schädels zur Zeit der Geburt die Masse eines ausgewachsenen Neugeborenen erreicht, bleiben aber dann dem Normalen zurück", so ist dies gewöhnlich durch perinatale Störungen verursacht (BENDA, 1960).

Die postnatale Entstehung einer Mikrocephalie ist deshalb möglich, weil die Ausreifung des Nervensystems erst nach den ersten Lebensjahren zu Ende kommt. Meningitis, Encephalitis oder parainfektiose Encephalitis, wie auch chronische Ernährungsstörungen im Säuglingsalter können zu einer postnatalen Schädigung des Gehirns und in ihrer Konsequenz zu einer Mikrocephalie führen, BRANDON - KIRMAN - WILLIAMS (1959) konnten Mikrocephalie infolge von Meningitis finden, "allerdings ist nicht eindeutig die Meningitis als ursächlich zu verdächtigen; es könnte auch eine andere schwere Krankheit in der frühkindlichen Entwicklung die Schuld tragen."

Die exogene Mikrocephalie, die auf krankhafte Prozesse am fötalen Gehirn zurückzuführen ist, wird als Pseudomikrocephalie bezeichnet im Gegensatz zur endogenen Microcephalia vera, die auf einer "Hemmung der intrauterinen Entwicklung des Gehirns als Folge einer keimplasmatisch bedingten Störung" beruht und sich insbesondere durch familiäres Vorkommen auszeichnet (CATEL, 1951).

II. Erbliche Mikrocephalien

Die endogenen Mikrocephalien sind weder klinisch noch genetisch als einheitlich anzusehen (BRENNER, 1951).

a) Erbgänge der Mikrocephalien (einfache Formen):

Unter den einfachen Formen der erblichen Mikrocephalien kann man folgende Erbtypen unterscheiden:

- aa) autosomal rezessiver Typ mit infantiler und adulter Form. Das Problem der Heterozygoten bei den rezessiv erblichen Leiden ist noch ungeklärt.
- bb) geschlechtsgebunden rezessiver Typ (PASKIND - STONE, 1933 und PAINE, 1960)

- cc) multifactorieller Typ (additive Polygenie):
von KOCH (1968) diskutiert bei einer "Gruppe
von Mikrocephalien, bei denen beide Elternteile
schwachsinnig waren".
- dd) autosomal dominanter Typ - mit Geschlechtsbe-
grenzung: Beobachtung von BRENNER (1951) an
einem mikrocephalen Zwilling. Die Mikrocephalie
hatte sich direkt vom Großvater auf Vater und
Sohn vererbt, während "keine weibliche Person
in der Sippe des Vaters mit dem Merkmal Mikrocephalie
oder Schwachsinn behaftet ist." Ob dominante
erbliche Neumutationen die Ursache von Mikrocephalien
sind, ist bis heute nicht sicher zu entscheiden,
da die Merkmalsträger praktisch steril
sind (KOCH, 1968).

Im allgemeinen wird die erbliche Mikrocephalie autosomal-rezessiv vererbt (KOMAI - KISHIMOTO - OZAKI, 1955; VAN DEN BOSCH, 1958; HANHART, 1958; KOCH, 1968). Die übrigen Erbtypen sind selten. VAN DEN BOSCH (1955) weist besonders auf die Gefahren von Blutsverwandtenehen hin. KOCH (1968) trennt unter den rezessiv erblichen Mikrocephalien einen "infantilen" Typ mit geringer Lebenserwartung (durchschnittliches Sterbealter: $1,8 \pm 2,5$ Jahre) von den "adulten" Mikrocephalien mit höherer Lebenserwartung (durchschnittliches Sterbealter: $34,3 \pm 16,9$ Jahre). Nach HANHART (1958) entspricht "der klinisch und anatomisch umschriebene Begriff der Mikrocephalia vera" der "einfach rezessiv vererbten Form".

b) Erbliche Sondertypen der Mikrocephalien

Von den gewöhnlichen erblichen Mikrocephalien lassen sich die erblichen Sondertypen unterscheiden. Die Mikrocephalie stellt hier innerhalb des Krankheitssyndroms lediglich ein Symptom dar.

1. Mikrocephalien bei erblichen Stoffwechselstörungen (Enzymdefekten)

Unter den Sondertypen beruhen folgende Krankheitsbilder auf einer erblichen Stoffwechselstörung:

1a) NORMAN - WOOD - Syndrom:

Bei diesem von NORMAN und WOOD (1941) beschriebenen Syndrom handelt es sich um die kongenitale Form der amaurotischen Idiotie, die sie bei einem mit 18 Tagen verstorbenen weiblichen Säugling beobachten konnten. Es lag eine hochgradige Mikrocephalie (Kopfumfang 28 cm = -6 cm) mit schweren Hirnveränderungen vor: zahlreiche, durch intrazelluläres, lösungsmittelresistentes Lipoid extrem geschwollene Nervenzellen in der gesamten Hirnrinde, große extrazelluläre Depots von Cholesterinkristallen in der weißen Substanz, schwere olivocerebellare Atrophie. Dazu kommen auffallende Lipoidanomalien in den Gliazellen, retardierte Myelinisierung im ganzen Nervensystem und Lipoidspeicherung im reticuloendothelialen System. Die Eltern des Probanden waren gesund und nicht blutsverwandt. Die beiden älteren Geschwister sind normal. Ein Bruder des Vaters war "mental defective" und eine Tante des Vaters litt an "unspecified mental trouble". BROWN, CARVER und DODGSEN (1954) konnten dann das gleiche Leiden in der gleichen Familie beim 8. Kind von den nun insgesamt 9 Geschwistern feststellen. Eine weitere Schwester war mit 1 Tag an Lungenatelektasen verstorben.

1b) Orthochromatische Leukodystrophie:

Die Diagnose der "nichtmetachromatischen Leukodystrophien" ist "eigentlich nur per exclusionem zu stellen", d. h. es zählen nur die diffusen Entmarkungskrankheiten dazu, die keine metachromatischen Abbauprodukte, keine Globoidzellen, keine abnorme Stoff-

speicherung in den Nervenzellen und keine entzündlichen Infiltrationen aufweisen (PEIFFER, 1959).

Autosomal-rezessive Vererbung ist - soweit es sich bis jetzt bei dem seltenen Auftreten der Krankheit beurteilen läßt - am wahrscheinlichsten (KOCH, 1966).

Die Beobachtung von SCHALTENBRAND (1927), der über ein 14-jähriges mikrocephales Mädchen mit "Encephalitis periaxialis diffusa (SCHILDER)" berichtete "The brain was small for the size of the body and showed marked convolucional atrophy, especially over the frontal lobes"

läßt an autosomal-dominante Vererbung denken:

Die 43-jährige Mutter der Probandin ist mikrocephal und befindet sich wegen depressiver Psychose mit katatonen Zügen in einer Anstalt. Die Großmutter leidet an Gehörshalluzinationen und Verfolgungs-ideen. Ein Bruder "gives the impression of mental inferiority".

1c) Metachromatische Leukodystrophie:

Pathologisch-anatomisch ist die den Lipoidosen anzugliedernde Krankheit gekennzeichnet durch die Speicherung metachromatischer Stoffe in den Nervenzellen (PEIFFER, 1959) und in anderen Organen, wie Leber, Gallenblase und Nierentubuli (Sulfatidlipoidose). Es wird autosomal-rezessiver Erbgang angenommen (BICKEL - CLEVE, 1967).

KOCH (1968) zählt zu dieser Form der degenerativen Entmarkungskrankheiten Beobachtung von NORMAN - TINGEY (1966) und "wahrscheinlich auch HANHART (1958)", der bei seinen Untersuchungen in der Schweiz 4 Geschwister aus einer Vetternehe 2. Grades mit angeborener Mikrocephalie und diffuser Hirnsklerose fand.

1d) Pelizaeus - Merzbacher'sche Krankheit:

Ausgedehnte degenerative Entmarkungsprozesse in der weißen Hirnsubstanz führen "nach vielen Jahren zum Syndrom der Enthirnungsstarre" (SCHEID, 1966). Charakteristisch ist dabei für die P.M.K. das Erhaltenbleiben von Markinseln und, im Gegensatz zu den Leukodystrophien, der normale Myelinabbau (PETERS, 1961).

Die Ursache des Leidens wird jetzt allgemein in einem rezessiv-geschlechtsgebunden vererbbaaren Gen gesehen (FUNK, 1961). Nach KOCH (1963) kommt neben der rezessiv geschlechtsgebundenen Vererbung "bei gelegentlicher Manifestierung im weiblichen Geschlecht auch autosomal-rezessive Vererbung" vor.

Bei einem mit 16 Jahren verstorbenen Mädchen (BODECHTEL, 1929) wurde bei der Obduktion ein mikrocephales Gehirn gefunden. Da zwar Markinseln in charakteristischer Weise erhalten waren, aber auch U-Fasern und Marklager in der Rinde schwer befallen waren, bezeichnet BODECHTEL den Fall "als ein Zwischenglied zwischen P.M.K. und der diffusen Sklerose, und zwar der nicht entzündlichen Form". Eine mit 5 1/2 Jahren verstorbene Schwester der Probandin war ebenfalls mikrocephal mit Degenerationszeichen, eine Tante mütterlicherseits an einer angeblichen Hirnhautentzündung verstorben. Zwei Onkel mütterlicherseits waren Fürsorgezöglinge, der Großvater mütterlicherseits notorischer Trinker.

1e) Phenylketonurie:

Die Häufigkeit dieses rezessiv erblichen Leidens beträgt unter den Neugeborenen 1 : 10 000 - 30 000 (HABERLANDT, 1963). Der Intelligenzdefekt entspricht gewöhnlich der Idiotie oder Imbezillität.

BRANDON - KIRMAN - WILLIAMS (1959) fanden einen Jungen mit 1,7 Jahren und ein Mädchen mit 3,5 Jahren,

die beide neben Brenztraubensäureschwachsinn auch Mikrocephalie aufwiesen. Zwei von BICKEL (1965) veröffentlichte Bilder zeigen ein siebenjähriges Mädchen und einen vierzehnjährigen Jungen, die an Phenylketonurie leiden. Beide sehen mikrocephal aus.

1f) Westphal - Wilson'sche Pseudosklerose:

Die von PETERS (1961) als "hepatozerebrale Degeneration" bezeichnete Krankheit setzt in der Regel im 2. Lebensjahrzehnt ein. Die pathologischen Gehirnveränderungen sind degenerative Prozesse im extrapyramidalen System: Zerfallsherde, Gliazellveränderungen und Gefäßwucherungen. Klinisch stellt sich nach anfänglichen extrapyramidalen Hyperkinesen eine zunehmende Versteifung ein. Psychische Veränderungen, Lebererkrankungen und der häufig sich ausprägende Kayser- Fleischer'sche Hornhautring sind weitere Kennzeichen der Krankheit. Das autosomal-rezessiv erbliche Leiden beruht nach BICKEL- CLEVE (1967) auf einer Störung des Kupferstoffwechsels (Coeruloplasminmangel).

Über gleichzeitiges Auftreten von Mikrocephalie und Westphal-Wilson'scher Pseudosklerose wurde von BOTHMAN - ROLF (1936) berichtet:

Das 8-jährige mikrocephale Mädchen (Kopfumfang 41,5 cm = -10 cm) war geistig extrem retardiert. Ihre Sprache war unzusammenhängend, und selbst die Eltern verstanden wenig. Sie verstand nur einfachste Aufforderungen und war nicht fähig, sich selbst anzukleiden. Gehen lernte sie erst mit 4 Jahren. Es bestehen beidseitige pyramidale Symptome, aber keine extrapyramidalen Zeichen. Außer dem Kayser - Fleischer'schen Hornhautring bestehen keine pathologischen Augenveränderungen.

Der Bruder (16 Jahre alt), der nicht mikrocephal war, litt an bilateraler Extrapyramidalerkrankung.

Es bestanden generalisierte Rigidität, beinahe athetoide Bewegung und dysarthrische, nahezu unverständliche Sprache. Beständiges breites Grinsen erweckte den Eindruck dauernder Euphorie. Auch bei ihm bestanden neben dem Kayser - Fleischer'schen Hornhautring keine Augensymptome. Die Leber war bei beiden nicht vergrößert. Ein weiterer Bruder war mit 15 J. an Fallsucht gestorben. Der Vater war physisch und geistig normal, die Mutter deutlich psychopathisch.

Im klinischen Bild dieser metabolisch bedingten Hirnstörungen bestehen oft schwere spastische Cerebralparesen, Hydrocephalus und Porencephalien (KOCH, 1968).

2. Mikrocephalien bei erblichen Syndromen (Sondertypen des Schwachsinn)

Weitere Sondertypen der Mikrocephalien treten innerhalb der erblichen Sondertypen des Schwachsinn auf. Diese sind charakterisiert durch neurologische Begleitsymptome, Augen-, Ohr- und Hautleiden (KOCH, 1967). Sie beruhen, genetisch gesehen, auf der Wirkung polyphäner Gene (KOCH, 1968).

Bei folgenden erblichen Sondertypen des Schwachsinn wurden bisher Mikrocephalien beobachtet:

- 2a) Incontinentia pigmenti (BLOCH-SULZBERGER-Syndrom)
- 2b) SJÖGREN-LARSSON-Syndrom
- 2c) GREIG-Syndrom
- 2d) CURTIUS-Syndrom (III)
- 2e) MENDES DA COSTA-Syndrom
- 2f) COCKAYNE-Syndrom
- 2g) DELAY-PICHOT-Syndrom
- 2h) Aniridie-Wilms'Tumor-Syndrom
- 2i) FANCONI-Syndrom
- 2j) PARHON-BALLIF-LAVRENENCO-Syndrom
- 2k) RADNER-Syndrom
- 2l) Mikrocephalie und tapeto - retinale Degeneration (SCHMIDT-JAEGER-NEUBAUER, 1967)

2a) Incontinentia pigmenti (BLOCH - SULZBERGER):

BLOCH zeigte 1926 eine eigentümliche Pigmentaffektion, die durch SULZBERGER (1928) eine ausführliche Publikation erfuhr. Klinisch handelt es sich bei dieser Pigmentanomalie um unregelmäßige, mit spinnenartigen Ausläufern versehene Flecken von schiefzig brauner Farbe, die insbesondere an den seitlichen Rumpfpartien und den unteren Extremitäten auftreten. Die Beobachtung einer "Melanosis corii degenerativa" hatte ein Jahr zuvor bereits SIEMENS gemacht und durch LECHLEUTHNER veröffentlichten lassen. Während bei BLOCH - SULZBERGER die Pigmentflecken schon bei der Geburt aufgefallen waren, wurden sie beim Fall von LECHLEUTHNER - SIEMENS erst in der 4. Lebenswoche auffällig. Bei BLOCH - SULZBERGER war diese Dermatose kombiniert mit Ablatio retinae, bei LECHLEUTHNER - SIEMENS (1929) mit Tetraplegie, vitium cordis congenitum, Schwachsinn und Mikrocephalie, die auch bei den Fällen von SEIDLMAYER (1943), LENZ (1961), UNDEUTSCH - SCHEID (1954) und BURMEISTER (1957) beobachtet werden konnte. Nach WOLLENSAK (1959) zeigen 26 % von 175 aus der Literatur zusammengetragenen Patienten eine Augenbeteiligung. Als charakteristisch haben dabei die verschiedenen klinischen Folgen einer Uveitis fetalis bzw. einer Uveitis des Neugeborenen oder des Säuglings zu gelten. Nach PFEIFFER (1959), der die Häufigkeit der einzelnen Symptome bei 145 Fällen von Incontinentia pigmenti gegenüberstellte, läßt sich dieses "Syndrom multipler, vorwiegend ektodermaler Dysplasien (58,6 %), die unter dem Leitsymptom der Pigmentationen verbunden sind, durch die Häufigkeit der Zahnanomalien (46 %), der Augenveränderungen (36 %), der zentralnervösen Defekte (41 %) und Alopezien (18 %) charakterisieren". Nach KOCH (1957) weist etwa jeder fünfte Fall neurologisch-psychiatrische Symptome auf wie Schwachsinn,

Mikrocephalie, spastische Lähmungen und epileptische Anfälle. Da die Pigmentflecken im Erwachsenenalter gewöhnlich vollständig verschwinden, hält LENZ (1961) die multiple Nichtanlage von Zähnen für das zuverlässigste Kriterium.

Nach LENZ (1961), der unter 216 Fällen nur 6 männliche Merkmalsträger fand (familiäres Vorkommen wurde 25 mal beobachtet), beruht das Leiden auf der Wirkung eines X-chromosomalen Gens, das im weiblichen Geschlecht zum Auftreten des Krankheitsbildes, im männlichen Geschlecht dagegen fast immer zu einem frühzeitigen intrauterinen Absterben (Letalfaktor) führt.

2b) SJÖGREN - LARSSON - Syndrom:

SJÖGREN (1956) beschrieb eine sehr seltene Krankheit einer nordschwedischen Landbevölkerung, die sich in 18 der 25 Fälle aus 25 Familien in angeborener schwerer Oligophrenie, kongenitaler Ichthyosis und "pyramidalen Symptomen in Form eines angeborenen spastischen Syndroms speziell der unteren Extremitäten" äußert. 1957 werden von SJÖGREN - LARSSON 29 Fälle mit dieser Symptomentrias veröffentlicht. Nach VOGEL und DORN (1964) waren insgesamt 10 Männer und 19 Frauen befallen. Bei 24 Probanden war das Syndrom voll ausgeprägt. 4 waren bereits in früher Kindheit verstorben. Bei 1 Kranken waren keine spastischen Symptome vorhanden. 9 Probanden hatten Anzeichen von "Mongolismus, Kretinismus" oder Mikrocephalie, 9 andere litten an epileptischen Anfällen. Die Lebenserwartung der Merkmalsträger ist etwa halb so groß wie die der Durchschnittsbevölkerung. Durch die Untersuchung von 2376 Familienangehörigen ließ sich die Erbllichkeit des Leidens nachweisen. Blutverwandtschaft der Eltern wurde in 8 Fällen direkt nachgewiesen. Die genetische Analyse ergab einfach rezessiv autosomalen Erbgang mit 100 % Penetranz.

Er wurde bestätigt durch die Beobachtung von WALLIS und KALUSHINER (1960).

Neben den spastischen Erscheinungen, der Oligophenie und der Ichthyosis, die "die gesamte Haut mit Ausparung des behaarten Kopfes, des Gesichtes bis zum Kinn, der Hand- und Fußflächen und das Genitale" betrifft, wurden von CHLOND (1963) Epilepsie und generalisierte tonisch-klonische Krämpfe beobachtet. Er stellt außerdem fest, daß alle bisher untersuchten Patienten zeugungsunfähig waren. Mißbildungen und Unregelmäßigkeiten der Geschlechtsentwicklung liegen nicht vor. Makuladegeneration wurde von WALLIS und KALUSHINER (1960) in 2 Fällen gefunden. BROOKE, WILLIAMS und TANG (1960) konnten in 2 Fällen dieses Syndroms (Bruder und Schwester) Aminoacidurie nachweisen. GREITHER (1959), der die cerebral-neurologischen Störungen in den Vordergrund rückt, berichtet von einem Jungen, von dem bemerkenswert ist, "daß wegen der ungewöhnlichen Kopfform mit stark abgeflachtem Hinterkopf, der fliehenden Stirn und dem auffallend flachen Gesicht eine Mikrocephalie vermutet wurde." Daß die Genmutation, die SJÖGREN und LARSSON (auf Grund ihrer populationsgenetischen Untersuchungen) als Ursache des Leidens angesehen haben, überall und jederzeit möglich ist, darauf weist CHLOND (1963) auf Grund seiner Beobachtungen besonders hin und erklärt damit das Auftreten in verschiedenen Gegenden der Erde.

2c) GREIG-Syndrom:

Um eine sehr auffällige erbliche Konstitutionsanomalie handelt es sich bei dem von GREIG (1924) beschriebenen "ocular hypertelorism". Nach FRIEDE (1954) liegt die Höchstzahl der inneren Lidwinkeldistanz bei 30 mm. "Lidwinkeldistanzen bei Erwachsenen über 33 mm sind suspekt auf Hemmungsmißbildungen

des Schädels im Sinne des Hypertelorismus."

Großer orbitae-Abstand, stärkere Schrägstellung der Eingangsebene der orbitae, breite und flache Nasenwurzel, breite Backenknochen, viereckige "apertura piriformis", verkürzte Oberlippe, Prognathie und eine vorgewölbte, sehr niedrige Stirn machen den Schädel breit und kurz. Der Scheitel steigt zum Bregma hin ungewöhnlich an, das Hinterhaupt ist flach. GREIG (1924) konnte außerdem Strabismus, Oligophrenie und allgemeinen Minderwuchs feststellen. Daneben beobachtete GROSS (1956) Spaltbildung im Bereich des Oberkiefers, transethmoidale Spaltbildung, cerebrale Entwicklungsstörungen, Hypoplasie des Unterkiefers, Ohranomalien und Mißbildungen des Urogenitalsystems. Aus der Literatur erwähnt er: Spaltbildungen im Bereich des Gesichtes, Henkelohren, Kolbendaumen, Syndaktylie, Schwimmhautbildungen, Klumpfüße, SPRENGEL'sche Schulterblattdeformität, Nabelhernien, Herzfehler, Bindegewebsdysplasien, Kryptorchismus. Epicanthus, Mikrophthalmie und Brachycephalie wurden von FRIEDE (1954) beobachtet.

FRIEDE (1954) meint: "Das Wesen des Hypertelorismus" ist "ein phylogenetisch basierter Fetalismus... Der formgebende Faktor ist das Gehirn. Ist dieses primär hypoplastisch angelegt mit verringerter Wachstumstendenz, so dürfte eine Mikrocephalie resultieren".

BRAUN und GROSS (1956) konnten 2 Fälle von Hypertelorismus mit Mikrocephalie beobachten. 1) Das 4,6 J. alte Mädchen mit 34 mm inneren Lidwinkelabstand und 44 cm (= -6 cm) Kopfumfang war körperlich beträchtlich unterentwickelt und idiotisch. Die Afteröffnung fehlte, der Stuhl entleerte sich durch die Vagina. 2) Die nach 1 Std. Lebensdauer verstorbene männliche Frühgeburt mit 36 mm inneren Lidwinkelabstand und 29,5 cm (= -5,5 cm) Kopfumfang wies Mikrophthalmie, kongenitales Glaukom und dysraphische Störungen auf.

BRAUN und GROSS (1956) meinen, daß es "nach den bisherigen Erfahrungen" nicht berechtigt scheint, "den Hypertelorismus als Mißbildung *sui generis*, sondern nur als geringste Ausbildungsform von Fehlentwicklungen anzusprechen." PENROSE betrachtet - wie GROSS (1956) angibt - "den Hypertelorismus als eine Variante der Dysostosis craniofacialis und vermutet dominanten Erbgang." Nach LEIBER - OLBRICH (1966) ist auch rezessiver Erbgang beobachtet worden.

2d) CURTIUS-Syndrom III:

Nach LEIBER - OLBRICH (1966) sind bei dem von CURTIUS (1933) beschriebenen Syndrom (III) folgende Anomalien vorhanden: Mikrocephalie mit mäßiger Deбилität, hochgradige Hypodontie, Augenstörungen (Amblyopie mit hochgradigem Strabismus convergens und angeborenem Nystagmus, Hemeralopie, atypischer Eintritt des Nervus opticus), Hodenhypoplasie, Mamillenhypoplasie, Syndaktylie und Kamptodaktylie (5. Finger), Atrophie des Daumenballens, Dystrophie der Arteria radialis, Kyphoskoliose und Nageldystrophie bzw. -aplasie. Der Erbgang ist noch ungeklärt.

2e) MENDES DA COSTA - Syndrom:

Von MENDES DA COSTA und VAN DER VALK (1908) wurde der "Typus maculatus der bullösen hereditären Dystrophie" beschrieben, der charakterisiert ist durch symmetrisch auftretende dystrophische Blasenbildung auf cyanotischer Haut, anämische, zum Teil atrophische pigmentfreie Flecke an den Stellen geheilter Blasen, Hyperpigmentierung der übrigen Haut, Atrichia, Acrocyanose und Zurückbleiben im Wachstum des Kopfes und der Fingerenden, deren konische Form mit gefleckter Zeichnung denen des Feuersalamanders (*Salamandra maculata*) ähnelt. Wie CAROL und KOOLIJ (1937) mitteilen, wurde bei der Obduktion des älteren (15 J.) der

beiden Brüder, an denen MENDES DA COSTA und VAN DER VALK das Syndrom erstmals beschrieben haben, ein atrophisches Gehirn von 800 g gefunden. Aus der folgenden Generation, die CAROL und KOOLIJ (1937) beobachten konnten, litten 6 Kinder an dieser Krankheit. 5 davon wiesen Mikrocephalie auf, 1 einen Turmschädel ohne Mikrocephalie. Außerdem wurde zentrale Corneatrübung, Hypogonadismus und Kryptorchismus beobachtet. WOERDEMAN (1957) konnte nach VOGEL und DORN (1964) bei 15 männlichen Mitgliedern einer Familie als typische Symptome "vesiculäre Effloreszenzen ohne traumatische Ursache, Akrozyanose, Dystrophien (Nagelmißbildungen), Mikrocephalus, verspäteten Zahndurchbruch, Hypogonadismus und teilweise Kryptorchismus" beobachten. Nach den bisher vorliegenden Beobachtungen wird das Leiden wahrscheinlich geschlechtsgebunden rezessiv vererbt.

2f) COCKAYNE-Syndrom:

Zwergwuchs, diffuse Retinitis pigmentosa, Optikus-atrophie, Taubheit und Mikrocephalie sind die Charakteristika des von COCKAYNE (1936, 1946) beschriebenen Syndroms. Bei der sich ab 1. bis 2. Lebensjahr ausprägenden Krankheit besteht eine "gewisse Spastizität der unteren Extremitäten und Gangstörungen. Psychisch stehen die Kinder an der Grenze zwischen Imbezillität und Idiotie" (KLEIN - FRANCESCHETTI, 1964). MACDONALD, FITCH und LEVIS (1960) beschreiben 3 Geschwister mit COCKAYNE-Syndrom aus einer Familie mit 5 Kindern. Ein Mädchen (7,5 J.) und ein Junge (10,9 J.) sind eindeutig mikrocephal. Vom 3. Fall wird gesagt, daß er seinem Bruder (Fall 2) gleicht. NEILL und DINGWALL (1950) berichten von einem der Progerie ähnlichem Syndrom bei zwei mikrocephalen Brüdern mit sexueller Unterentwicklung, intrakranieller Verkalkung und Oligophrenie.

2g) DELAY-PICHOT-Syndrom:

Ein familiär auftretendes Mißbildungssyndrom, charakterisiert durch Oligophrenie, Aniridie und kongenitale Katarakt, beobachteten DELAY-PICHOT (1946).

Ein ähnliches erbliches Syndrom mit Aniridie und Oligophrenie beschreibt GREBE (1954) an 7 Personen einer Familie innerhalb dreier Generationen. Die Aniridie war vollständig (manchmal verbunden mit Katarakt). Daneben bestand Strabismus divergens, Kyphose und Kleinwüchsigkeit. Der Kopfumfang lag unter den Durchschnittswerten. "Alle pathologischen Auffälligkeiten werden als gemeinsame Ausdrucksform eines einfach dominanten polyphänen Gens aufgefaßt" (GREBE, 1954).

2h) Aniridie-Wilms'Tumor-Syndrom:

1964 fanden MILLER - FRAUMENI - MANNING unter 440 Kindern mit Aniridie 6 mit einem Wilms'Tumor. In einer weiteren prospektiven Untersuchung fanden FRAUMENI - GLASS (1968) unter 27 jungen Kindern, die wegen Aniridie hospitalisiert wurden, 6, bei denen sich später ein Wilms'Tumor entwickelte. Die Zusammenstellung von FRAUMENI (1969) umfaßt insgesamt 24 Fälle. Das Geschlechtsverhältnis ist 1 : 1. Mit einer Ausnahme handelt es sich ausschließlich um sporadische Fälle. In der Mehrzahl der Beobachtungen fanden sich weitere Anomalien. In den Fällen, in denen neben einer Aniridie gleichzeitig ein Wilms'Tumor vorhanden war, entwickelte sich dieser früher als bei den Fällen ohne Aniridie. Die wichtigsten Symptome des Syndroms sind Aniridie und Wilms'Tumor. Sehr häufig liegt ein Intelligenzdefekt vor. Im Bereich der Fehlbildungen des Urogenitalsystems hatten drei eine Nierenaplasie, sieben einen Kryptorchismus.

Ein Merkmalsträger mit Kryptorchismus hatte eine Hypospadie, ein anderer Pseudohermaphroditismus mit intraabdominellen Testes und einer rudimentären Vagina, ein dritter hatte ein Gonadoblastom. Der körperliche Entwicklungsrückstand ist charakterisiert durch Zwergwuchs, verspätetes Knochenalter oder Demineralisation. Im Bereich des Sternums konnte röntnologisch ein vorzeitiger Verschluß der Nähte festgestellt werden. Häufig wurde Mikrocephalie beobachtet, von diesen hatten zwei eine Craniosynostose und drei eine craniofaciale Dysostosis. Es bestehen leichte Anomalien der Ohrmuschel. 3 Fälle wiesen Nabel- und Leistenhernien auf. 1 eine doppelseitige Hüftluxation. Einzelne Kranke zeigten Haemangiome, Exostosen und Lipome. Soweit die bisher vorliegenden Beobachtungen einen Schluß zulassen, ist an autosomal rezessive Vererbung zu denken, obwohl bisher keine Blutsverwandtschaft unter den Eltern beobachtet wurde. Ob es sich möglicherweise um dominante Neumutationen handeln könnte, kann noch nicht entschieden werden, da bisher nur ein Merkmalsträger das geschlechtsreife Alter erreichte, aber noch kinderlos ist. Das Alter der Eltern (Mutter: 31,2 Jahre, Vater: 34,2 Jahre) ist gegenüber der Durchschnittsbevölkerung erhöht (25,9 bzw. 29,9 Jahre). Chromosomenuntersuchungen bei 5 Merkmalsträgern ergaben einen normalen Karyotyp. Ob exogene Einflüsse als Ursache des Syndroms angenommen werden müssen, ist noch unbekannt. Bei Nagetieren konnte durch Vitamin-A-Mangel während der Schwangerschaft Aniridie und Fehlbildungen des Urogenitalsystems erzeugt werden.

2i) FANCONI-Syndrom:

Beim FANCONI-Syndrom handelt es sich um eine zur Zeit der ersten Streckung (5 - 7 Jahre) ausbrechende, letal verlaufende, "perniciosaartige Anämie".

FANCONI beschrieb 1927 dieses Krankheitsbild bei drei Brüdern, die neben einem typischen perniziösen Blutbild, bei dem alle Zeichen einer gesteigerten Hämolyse fehlten, Mikrocephalie bei guter Intelligenz, Strabismus convergens, starkgesteigerte Sehnenreflexe, braune Hautpigmentierung, Hautblutungen und Hodenhypoplasie aufwiesen.

Das klinische Bild der infantilen, konstitutionellen (perniciosaaartigen) Anämie (FANCONI) wird beherrscht durch Haut- und Schleimhautblutungen auf Grund einer der Blutarmut vorausgehenden Thrombopenie (UELINGER, 1929). Die Ursache der Anämie sieht UELINGER in einer quantitativen Unterentwicklung des roten Knochenmarkes ohne Veränderung des Knochenbestandes. Die Knochenmarksbefunde ergeben Fettmark, in dem "Nester normaler Hämatopoiese eingestreut sind" (FANCONI, 1964).

Als ein weiteres Kardinalsymptom nennt FANCONI (1964) Knochenmißbildungen, insbesondere an Daumen und Radius, erkennt aber auch oligosymptomatische sowie sporadische Formen als zum Krankheitsbild gehörend an.

Klein wirkende Schädel werden erwähnt von ALTHOFF (1953) und GENZ (1952), während LORENZ (1957) eindeutig Mikrocephalie diagnostizieren konnte. NILSSON (1960), der über einen eigenen Fall (7-jähriger Junge) mit Mikrocephalie berichtete, fand unter 68 Fällen aus der Literatur folgende Anomalien: abnorme Pigmentierung 75 %, Skelettmißbildungen 59 %, Kleinwuchs 56 %, Mikrocephalie 43 %, geistiger Entwicklungsrückstand 21 %, Nierenmißbildungen 28 %, Strabismus 26 %, Hypogenitalismus 22 %. Außerdem kommen vor: Mikrophthalmie, Ptosis, Epicanthus, Nystagmus, Ohrmißbildungen, Taubheit, gesteigerte Reflexe, Kryptorchismus, Hypospadie, Adipositas, kongenitale Herzkrankheiten.

Typisch für die hämatologischen Befunde ist, daß nie nur eines der drei hämatopoetischen Systeme befallen ist. "Meistens besteht neben der Anämie auch eine Thrombocytopenie und eine Granulocytopenie, oder es sind zum mindesten zwei Systeme befallen" (FANCONI, 1964).

BAUMANN (1951) beobachtete in der gleichen Sippe einfache Granulocytopenie, akutes globales Aggranulocytosesyndrom, konstitutionelle Panmyelophthase mit multiplen Abartungen und akute Myeloblastenleukämie, deren Ursache er in einer "erbpathologisch-konstitutionellen Dysfunktion des aktiven Mesenchyms" sieht.

Familiäres Vorkommen war bei NILSSON (1960) in 62 von 82 Fällen nachweisbar, worunter 40 das männliche und 22 das weibliche Geschlecht betrafen. Er nimmt deshalb autosomal rezessiven Erbgang an. FANCONI (1964) hingegen hält einen monomer-rezessiven oder dimer-dominanten Erbgang für unwahrscheinlich. Nach ihm kommt eine reziproke partielle Chromosomentranslokation am ehesten in Frage: "Ein Teil der chromosomal unbalancierten Individuen stirbt früh, ein anderer Teil zeigt die Krankheit als Spätletalfaktor. Die chromosomal balancierten, aber eine Translokation aufweisenden Individuen könnten das häufige Auftreten von Leukämie in diesen Familien erklären". Die Wirksamkeit peristatischer Faktoren diskutiert WEICKER (1959), um zu erklären, warum sich die FANCONI-Anämie in einer einmal betroffenen Geschwisterschaft häufiger manifestiert.

2j) PARHON-BALLIF-LAVRENENCO-Syndrom:

"Weitere Beispiele für familiäres Auftreten der Mikrocephalie gaben C. J. PARHON, L. BALLIF und N. LAVRENENCO (1929): 'familiäre Mikrocephalie und Akromikrie mit adiposogenitalem Syndrom' bei zwei idiotischen Ge-

schwistern" (OSTERTAG, 1956). Außer Prognathie, vermindertem Schädelumfang und vergrößerter Sella bestand ein ungeheueres Fettpolster. Die Testes waren nicht deszendiert. Eine anatomische Untersuchung wurde nicht durchgeführt.

2k) RADNER-Syndrom:

Cutis verticis gyrata stellt eine Entwicklungsanomalie dar, die gekennzeichnet ist durch eine sich schleichend ausbildende abnorme Verdickung und Faltenbildung der Kopfhaut, besonders am Hinterhaupt (bulldog scalp) und meist bei Männern. Ein gemeinsames Vorkommen von Mikrocephalie mit cutis verticis gyrata konnte GANTER (1916) bei zwei Männern mit 39 und 31 Jahren feststellen. Bei der Beobachtung von RADNER (1940) - nach dem dieses Syndrom benannt ist - handelt es sich um einen 27-jährigen männlichen Idioten, der neben cutis vericis gyrata und Mikrocephalie noch an epileptischen Anfällen litt und zudem Keratokonus, kongenitalen Nystagmus, Strabismus convergens, Gelenkontrakturen und Muskelatrophie der unteren Körperpartien aufwies. Der von HANHART (1958) beschriebene hochgradig mikrocephale Idiot (Kopfumfang 44 cm) mit cutis verticis gyrata konnte nur wenige unartikulierte Laute ausstoßen. Er wies sonst lediglich einen starken Rundbuckel auf und erreichte ein Lebensalter von fast 76 Jahren. Von den drei männlichen mikrocephalen Idioten (26 J., 23 J., 21 J.), die KRATTER (1958) mitgeteilt hat, wiesen neben cutis verticis gyrata 2 auch spastische Diplegien und Kontrakturen auf. Bei 47 schwedischen Fällen mit Cutis verticis gyrata und geistigem Defekt, die ÅKESSON (1964, 1965) analysierte, bestanden in 55 % Epilepsie, in 53 % cerebrale Lähmungen und in 45 % Augendefekte. In 12 Fällen lag der Schädelumfang bei oder unter 52 cm,

in 8 Fällen zwischen 50 und 52 cm, in 2 Fällen zwischen 47 und 50 cm und in 2 Fällen unter 47 cm. Das ungleiche Geschlechtsverhältnis (46 männliche Probanden, 1 weiblicher), das seltene Auftreten der Krankheit vor der Pubertät, die Kombination mit Akromegalie und die nützliche Wirkung von Kastration und Hypophysektomie deuten darauf, daß cutis verticis gyrata auf einer endokrinen Störung beruht. Das Befallensein von Geschwistern, während die Eltern merkmalsfrei sind, und die häufigen Verwandtenehen lassen autosomal-rezessiven Erbgang vermuten. Die sexuelle Verschiedenheit der Probanden läßt ÅKESSON eine verstärkte Abortneigung der weiblichen Feten vermuten.

21) Mikrocephalie und tapeto-retinale Degeneration (SCHMIDT - JAEGER - NEUBAUER, 1967):

Eine auffallend gleichförmige Symptomkombination eines Mikrocephalie-Syndroms mit atypischer tapeto-retinaler Degeneration stellten SCHMIDT - JAEGER - NEUBAUER (1967) bei den 3 einzigen Kindern einer sonst unauffälligen Familie fest. Neben dem skleroseähnlichen Bild der parapapillären Aderhautveränderungen und peripheren Pigmentveränderungen im Augenhintergrundbefund wurden folgende angeboren erscheinende Mißbildungen beobachtet: Mikrocephalie, Gesichtsasymmetrie, Hypertelorismus, mongoloide Lidspalten, Epikanthus, Spitzgaumen, Zahnstellungsanomalien, Klinodaktylie, Syndaktylie, Hallux valgus, Cubitus varus, Pelger'sche Kernanomalie und Ichthyosis. Das ERG war beim ältesten Kind (weiblich, 12,11 J.) erloschen, bei den beiden jüngeren (männlich 8,10 J., männlich 7,3 J.) subnormal. Als ursächlich für den Netzhautbefund wird eine Abiotrophie angenommen (= kongenitale Mißbildung des Enzymapparates bestimmter Zellen). Das gleichzeitige Vorkommen von Mißbildungen und Abiotrophien am selben

Probanden erklären SCHMIDT - JAEGER - NEUBAUER mit der Wirkung eines pleiotropen Gens, das gleichzeitig an einem Organ eine Mißbildung und an einem anderen eine Enzymblockierung bewirkt, die zu einer verminderten Lebensfähigkeit bestimmter Zellen führt.

3. Mikrocephalien und dysraphische Störungen

Eine weitere Sondergruppe der Mikrocephalien ist gekennzeichnet durch Mißbildungen des Gehirns und Rückenmarks (dysraphische Störungen). Hierher gehören "alle Veränderungen mit Störungen des dorsalen Schlusses des Rückenmarks, der Wirbelsäule oder der darüber gelegenen Haut" (OSTERTAG, 1956): Spina bifida aperta und occulta, Meningocele, Meningocystocele, Meningomyelocele, Meningomyelocystocele. Die damit verbundenen Störungen sind von Lage und Ausbildungsgrad des dysraphischen Merkmals abhängig. Häufig bestehen dabei schwere Mißbildungen, Gelenkluxationen, Lähmungen der unteren Extremitäten, Klumpfüße und Kontrakturen, Lähmung von Blase und After, gleichzeitiger oder sekundärer Hydrocephalus (SCHLACK, 1951).

POLMAN (1950) nimmt auf Grund seiner Untersuchungen in 181 Familien, die Kinder mit Anencephalie, Hydrocephalie, Spina bifida und anderen dysraphischen Störungen hatten, rezessiven Erbgang an. NACHTSHEIM (1939) sieht in einem ererbten mutierten Gen die Ursache der Anencephalie und der Schlußstörungen des Neuralrohres.

Der teratogenetische Terminationspunkt für Schlußstörungen der Wirbelsäule liegt zwischen der Primitivanlage des Neuralrohres bis etwa zur 4. Embryonalwoche. Er ist umso früher anzusetzen, je ausgedehnter die Schädigung ist (PETERS - LUND, 1958).

BRENNER (1951) nimmt auf Grund umfangreicher Sippenbefunde an, "daß ein Gen zu dysraphischen Störungen

nicht nur zu Hydrocephalie, sondern auch zu Mikrocephalie führen kann". Der Hydrocephalus scheint hier als "Symptom einer übergeordneten Störung" vererbt zu werden.

In der von BRENNER beschriebenen Familie war diskordant bei einem eineiigen Zwillingsspaar - Eineiigkeit nach der polysymptomatischen Ähnlichkeitsdiagnose (SIEMENS - VON VERSCHUER) - Mikrocephalie und Hydrocephalie aufgetreten. Es handelt sich um 2 Jungen, bei denen im Alter von 10 Wochen ein genauer Befund erhoben werden konnte. Die Mikrocephalie war atypisch mit vorgewölbter, breiter Stirn und tiefstehender Haargrenze. Auch der Gesichtsschädel schien verkleinert. Das Encephalogramm war normal. Das Ventrikulogramm zeigte neben Hydrocephalus eine Porencephalie. Beim mikrocephalen Paarling bestand eine dysraphische Störung geringen Ausmaßes, wie eine Röntgenaufnahme der Wirbelsäule zeigte. In der Sippe des Vaters bestand bei den männlichen Mitgliedern eine auffallende Kleinköpfigkeit mit geistiger Rückständigkeit; zwei Geschwister des Vaters sind mit 3 bzw. 8 Monaten an Krämpfen gestorben. Das 9. Kind der Schwester des Vaters war hydrocephal. In der Sippe der Mutter bestanden keine Auffälligkeiten.

Zwei Möglichkeiten zur Erklärung der Diskordanz der eineiigen Zwillinge werden von BRENNER diskutiert: "Die Hydrocephalie des einen mikrocephalen Zwillings ist sekundär aus einer traumatisch verursachten Porencephalie entstanden. Das Auftreten eines weiteren Hydrocephalus in der Sippe spricht dagegen. Wahrscheinlicher ist die Annahme eines entwicklungslabilen (dominant erblichen) Gens zu dysraphischen Störungen. Dies manifestiert sich bei dem einen Zwilling in Mikrocephalie, beim anderen in Hydrocephalie. Eine gleichfalls entwicklungslabile Anlage kann in der einen Sippe zu leichterem Cerebralschaden, der sich in Krämpfen und Schwachsinn äußert, in der anderen aber zur Manifestation schwerer Schäden wie Mikrocephalie und Hydrocephalie führen."

HANHART (1958) konnte unter seinen einfach-rezessiv vererbten Mikrocephalie-Fällen nur einmal eine

Encephalo-Meningocele am Hinterkopf feststellen. Der Defekt wurde im Alter von einigen Wochen beseitigt. Die Probandin blieb in ihrer Entwicklung zurück und hatte seit dem 12. Lebensjahr epileptische Anfälle. Sie zeigte "gesteigerte Sexualität (Masturbation) und zeitweise einen enormen Freßtrieb". Mit 19 Jahren wies sie einen Kopfumfang von 45 cm auf. In der Gegend der kleinen Fontanelle bestand ein kreisförmiger Knochendefekt mit 4,5 - 5 cm Durchmesser. Es bestand leichtere Idiotie. HANHART betrachtet die Mikrocephalie als wahrscheinlich erbt, die Encephalocoele als Komplikation. Nachdem GREBE "bereits 1940 über offenbar rezessive Mikrocephalie im Sippenkreis mit mehreren anderen Entwicklungsstörungen im Bereich des ZNS berichtet hatte, konnten 1953 mehrere Sippen beschrieben werden, in denen Mikrocephalie als (unregelmäßig) dominantes Merkmal im Rahmen mannigfaltiger 'dysraphischer' Störungen aufgetreten ist" (GREBE, 1954).

4. Mikrocephalie und Chromosomenstörungen

Im allgemeinen ist Mikrocephalie nicht mit Veränderungen der Chromosomen verbunden. Die an 13 Mikrocephalen - exogener und endogener Genese - durchgeführten Untersuchungen von PFEIFFER und KOCH (1963) ergaben eine normale Chromosomenkonstitution. Wo Mikrocephalie in Verbindung mit Chromosomenaberrationen beobachtet werden konnte, war sie Teil eines Mißbildungssyndroms.

Das erste Leiden, bei dem man die Abhängigkeit von einer Chromosomenaberration nachweisen konnte, ist die mongoloide Idiotie. Sie beruht meist auf einer Non-disjunction-Trisomie 21, kann aber auch durch Translokation entstehen. Mikrocephalie, Kurzköpfigkeit, Gesichtsfehlbildungen, Ohrmißbildungen, Schielen, rissige Zunge und Tatzenhand mit Vierfingerfurche gehören zu ihren Symptomen (NACHTSHEIM, 1959, 1960, 1962).

Nachdem 1963 von LEJEUNE und Mitarbeitern erstmals das "Cri-du-chat"-Syndrom ("Katzenschrei-Syndrom") be-

schrieben worden war, konnten seitdem mehrere Beobachtungen dieser Chromosomenaberration gemacht werden, die in einer Deletion des kurzen Armes eines Chromosoms der B-Gruppe (B5 - Denver-System) besteht. Die wesentlichen Befunde stellten CRACKEN und GORDON (1965) in einer Tabelle zusammen, in die sie die Ergebnisse eines eigenen Falls aufnahmen. Die modifizierte Tabelle wird wiedergegeben:

Autor	LEJEUNE, J., LAFOURCADE, J., GAUTIER, M., DE GROUCHY, J., BERGER, R., GAUTIER, M., SALMON, C., TURPIN, R.						MC CRACKEN, J.S., GORDON, R.R.
Fall Nr.	1	2	3	4	5	6	
Geschlecht	w.	m.	w.	w.	w.	w.	w.
Alter zur Zeit der Befundaufnahme	1,6 J.	10 Mo.	1 J.	1,4 J.	2 J.	3 J.	4,6 J.
"Katzenschrei"	+	+	+	+	+	+	+
Mikrocephalie	+	+	+	+	+	+	+
schwere geistige Unterentwicklung	+	+	+	+	+	+	+
mangelndes Wachstum	+	+	+	+	+	+	+
Hypertelorismus	+	+	+	?	+	+	+
Hypotonie	+	+	+	?	+	+	+
Schräge (antimongo- loide) Lidspalten	+	+	+	+	+	+	+
Epikanthus	+	+	+	?	+	+	+
Ohrtieflstand	+	+	+	?	+	+	+
Mikrognathie	0	+	+	+	0	0	0
Strabismus	0	+	0	?	+	+	+
kongenitaler Herz- fehler	0	0	0	0	+	0	+
kurzer Nacken	+	+	0	?	0	0	0
Abweichungen im Papillarmuster	+	+	+	?	+	+	0
Mondgesicht	+	+	+	+	+	+	0

WOLF, PORSCH, BAITSCH, REINWEIN (1965) beschrieben einen weiblichen Neugeborenen, der im wesentlichen die klinischen Symptome des "Cri-du-chat"-Syndroms aufwies, bei dem aber nicht das katzenhafte Schreien imponierte. Neben der Mikrocephalie bestand ein Hydrocephalus internus und eine fast vollständige Analgesie. Im Alter von 3 Jahren wurde eine Chromosomenanalyse durchgeführt. Die autoradiographischen Untersuchungen ergaben, daß sich in diesem Fall die Deletion auf ein Chromosom des Chromosomenpaares Nr. 4 (B4) auswirkt, während sie beim "Cri-du-chat"-Syndrom ein Chromosom des Chromosomenpaares Nr. 5 (B5) betrifft.

ROHDE und TOMPKINS (1965) fanden bei einem Fall von "Katzenschrei"-Syndrom ein Ringchromosom 5 mit Deletion.

SCHWANITZ, ROTT, BÜHL (1969) berichteten über einen 4 Monate alten weiblichen Säugling mit dem klinischen Bild des Cri-du-chat-Syndroms. Die Chromosomenanalyse aus Lymphozytenkulturen ergab eine Defizienz der kurzen Arme eines Chromosoms B₅. Bei einer älteren Schwester der Probandin, den Eltern sowie bei einem debilen Bruder der Mutter (Onkel der Probandin) war ein normaler Karyotyp vorhanden.

Mikrocephalie kann neben Defektmißbildungen (Polydaktylie und Mikrophthalmie) ein Symptom der D₁ Trisomie (VALENTINE, 1968) sein.

Mikrocephalie bei atypischem D-Trisomie-Syndrom stellten MARSCHALL, R., R. E. NEWNHAM, J. R. RAWSTRON, J. R. ELLIS, L. J. STEVENS (1964) bei einem weiblichen Neugeborenen (2. Kind) fest, der 31 Stunden nach der Geburt verstarb (Cyanose). Der Kopfumfang betrug 25 cm (= -9 cm). Es bestand eine posteriore Encephalocele, eine Lippen- Kiefer- Gaumenspalte und Polydaktylie an Händen und Füßen. Das rechte Auge fehlte, das linke war normal. Nacken, Unterarme und Unter-

schenkel waren verkürzt. Das Gehirn hatte einen einzigen Ventrikel, Corpus callosum, Septum pellucidum, Tentorium, Cerebellum und Nervi olfactorii fehlten. Das Vorhofseptum war defekt. Die Papillarmuster zeigten nicht die für die D-Trisomie typischen Veränderungen.

Die Mutter war zur Zeit der Geburt 23 J., der Vater 26 J. alt. Eine Krankheit während der Schwangerschaft bestand nicht, Medikamente wurden nicht eingenommen. Das erste Kind, ein dreijähriger Junge, leidet an Hypospadie.

GUSTAVSON, IVEMARK, ZETTERQUIST und BÖÖK (1962) stellten bei einem um 10 Tage zu spät geborenen männlichen Neugeborenen einen 48-Chromosomen-Karyotyp fest. Neben vielfachen Mißbildungen wies er einen nahezu mikrocephalen Schädel auf: Kopfumfang 32 cm (= -3 cm). D-Trisomie und ein zusätzliches Chromosom in der Gruppe der kleinen akrozentrischen Chromosomen - wahrscheinlich 22 oder Y, da mongoloide Zeichen fehlen - wird angenommen.

Nach ELLIS (1964) hat BÖÖK 1959 Trisomie eines kleinen akrozentrischen Chromosoms - vermutlich Nummer 22 - in 5 Fällen beobachtet, die gemeinsam Mikrocephalie, Taubheit und große, tiefsitzende, mißgebildete Ohren mit präaurikulären Papillomata aufwiesen.

Von einem 5-jährigen, mikrocephalen Mädchen, das außer einem niedrigen Gewicht sonst keine weiteren kongenitalen Anomalien zeigte, berichten GORDON und COOKE (1964). Von 78 Zellanalysen zeigten 71 einen normalen weiblichen Karyotyp mit Ausnahme eines Ring-Chromosoms bei Nummer 1. 7 Zellen hatten 46 Chromosomen, aber kein Ringchromosom. Stattdessen trat ein weiteres Chromosom der X+6-12-Gruppe auf.

III. Häufigkeit

Nach BRANDON - KIRMAN - WILLIAMS (1959) kommen die exogenen Mikrocephalien häufiger vor als die endogenen. Die Häufigkeit der Mikrocephalie (endogen + exogen) unter den Neugeborenen liegt etwa zwischen 1 : 2000 und 1 : 10 000 (KOCH, 1963 : Statistiken aus Frauenkliniken).

VAN DEN BOSCH (1959) kam auf Grund seiner Untersuchung in Holland zu einem Schätzwert von 1 : 93 000 für die Mikrocephalie allgemein, während der entsprechende Wert für die erbliche Mikrocephalie bei 1 : 250 000 liegt. HANHART (1958) hat die Mikrocephalia vera in der Schweiz auf eine Häufigkeit von ca. 1 : 100 000 geschätzt.

Die Genfrequenz beträgt nach BÖÖK, SCHUT, REED (1953) für Schweden 0,0043 - 0,0062. Für Japan kamen KOMAI - KISHIMOTO - OZAKI (1955) auf eine Genhäufigkeit von 0,0034 - 0,0063. VAN DEN BOSCH (1957) schätzte die Genfrequenz in den Niederlanden für die Gesamtbevölkerung auf 0,0021, für die Bewohner von Isolationen auf 0,0164 - 0,0286.

Für die Jahrgänge 1950 - 1956 beträgt die Häufigkeit der endogenen und exogenen Mikrocephalien unter den Neugeborenen des Regierungsbezirkes Münster 1 : 4 118, für die exogenen 1 : 4 853, für die endogenen 1 : 27 181 (KOCH, 1968). Das heißt, die erblichen Mikrocephalien verhalten sich zu den erworbenen etwa wie 10 : 56. Also sind für die betreffende Bevölkerung in der genannten Zeit 15,2 % der Mikrocephalien erblich.

Bei seinen genealogisch-demographischen Untersuchungen über Mikrocephalie in Westfalen konnte G. KOCH (1968) 114 erbliche und 205 erworbene Mikrocephalien ermitteln. Davon waren 169 Probanden mit erworbener Mikrocephalie und 75 mit erblicher Mikrocephalie in Westfalen geboren. Unter den endogenen Mikrocephalien Westfalens fanden sich 6 Fälle der Sondertypen des Schwachsinn und in

weiteren 5 Fällen dysraphische Störungen mit Mikrocephalie. Es waren also in Westfalen unter den erblichen Mikrocephalien 5,3 % Sondertypen des Schwachsinn und 4,4 % dysraphische Störungen.

C. Eigene Untersuchungen

Ausgangsmaterial:

1968 berichtete KOCH über insgesamt 205 (93 m. und 112 w.) erworbene und 114 (54 m. und 60 w.) erbliche Mikrocephalien, die in der Zeit vom April 1957 bis zum 31. 12. 1964 im Raume Westfalen erfaßt wurden. In diese Untersuchung wurden alle Kranken einbezogen, die in der Zeit vom 1. 3. 1957 bis 31. 12. 1964 durch das Genetikregister des Instituts für Humangenetik der Universität Münster im Regierungsbezirk Münster aus den Akten und Unterlagen der Gesundheitsämter, der psychiatrischen Landeskrankenhäuser, der städtischen, staatlichen und konfessionellen Kliniken und Anstalten registriert wurden.

Die erblichen Mikrocephalien dieses Krankengutes lassen sich in 5 Gruppen aufteilen:

1. Adulte Mikrocephalien (88 Merkmalsträger) mit höherer Lebenserwartung (durchschnittliches Lebensalter: $32,0 \pm 15,4$ Jahre; durchschnittliches Sterbealter: $34,3 \pm 16,9$ Jahre). Das klinische Bild der adulten Mikrocephalien ist durch einen Minder-Kleinwuchs und gewöhnlich durch ein Fehlen cerebraler Lähmungen charakterisiert. Auch die bei den erworbenen Mikrocephalien gefundenen Veränderungen des Ventrikelsystems, Anomalien des Gesichtsschädels, Augenveränderungen, körperliche Mißbildungen und Störungen der Sexualentwicklung sind mit Ausnahme eines Strabismus und einer Kyphoskoliose zahlenmäßig wesentlich geringer vorhanden. Der Intelligenzdefekt entsprach bei 32 (= 36,3 %) der Imbezillität, bei 56 (= 63,7 %) der Idiotie. Bei 20 (= 22,7 %) Merkmalsträgern waren bis zum Abschluß der Untersuchung epileptische Anfälle aufgetreten. Der Erbmodus der adulten Mikrocephalien ist autosomal-rezessiv ($25,9 \pm 4,6$ %). In 8 (= 11,8 %) Geschwisterschaften stammten die Merkmalsträger aus einer Blutsverwandtenehe, bei 4 (= 5,8 %) handelt es sich um eine Vetter-Base-Ehe 1. Grades. Das Durchschnittsalter der Mütter ($31,06 \pm 6,41$ Jahre) und der Väter ($35,21 \pm 7,09$ Jahre) ist statistisch signifikant erhöht. Der Geburtenordnungseffekt zeigt eine nach der χ^2 -Methode gesicherte zunehmende Häufigkeit mit dem Alter der Eltern.
2. Zum infantilen Typus mit geringer Lebenserwartung (durchschnittliches Sterbealter: $1,8 \pm 2,5$ Jahre) gehören 11 Merkmalsträger. 2 dieser ebenfalls autosomal-rezessiv erblichen Mikrocephalien stammen aus einem

Inzest Vater - Tochter.

3. Die Entstehung einer Mikrocephalie als Folge einer additiven Polygenie wird bei 4 (1) Merkmalsträgern angenommen, bei denen bei beiden Eltern erbliche unkomplizierte Schwachsinnzustände vorhanden waren.

4. Zu den erblichen Sondertypen des Schwachsinn gehören 6 Merkmalsträger, bei denen Mikrocephalie als ein Symptom eines SJÖGREN-LARSSON-Syndroms, eines Aniridie-Wilms-Tumor-Syndroms und eines PARHON-BALLIF-LAVRENENCO-Syndroms oder gemeinsam mit tapeto-retinaler Degeneration und Mikrosphärocytose beobachtet wurden.

5. Bei 5 Merkmalsträgern wurden entweder ein gemeinsames Vorkommen von Mikrocephalie mit Mißbildungen des Gehirns und Rückenmarks (dysraphische Störungen) oder ein familiär gehäuftes Auftreten verschiedener Mißbildungen beobachtet. Ob diese Beobachtungen einen eigenen "Erbtypus" darstellen, läßt sich auf Grund der bisher in der Literatur vorliegenden Mitteilungen sowie der eigenen Beobachtungen noch nicht entscheiden.

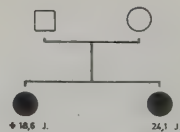
Die klinischen Daten, die Sippenbefunde und pathologisch-anatomischen Befunde der Mikrocephalien aus Gruppen 4 und 5 sind folgende:

I. Erbliche Mikrocephalien (Sondertypen)

a) SJÖGREN-LARSSON-Syndrom: Sippe Bart... (Abb. 1)

Abb. 1: Sippe Bart...

SJÖGREN-LARSSON-Syndrom



FA: In der Familie nichts über Geistes- und Nervenkrankheiten bekannt. Eltern nicht blutsverwandt. Vater mit 59 J. an Darmcarcinom verstorben. Mutter (Abb. 2) 57 J. alt, gesund. Bei beiden Kindern liegt das gleiche Leiden vor.

Probandin Marg. Bart. (Abb. 3) mit 18,6 J. an Kreislaufschwäche bei Bronchopneumonie verstorben. Ältere von beiden Schwestern.

EA: Geburt und frühkindliche Entwicklung "normal".



Abb.2: M.J.Bart, 57 J.
alt, Mutter von
Marg. (Abb. 3)
und Marl. (Abb.4)
Bart



Abb. 3: Marg.Bart,
(ältere Schwester
von 4)
SJÖGREN-LARSSON-
Syndrom



Abb. 4: Marl. Bart
(Schwester von 3)
SJÖGREN-LARSSON-Syndrom

Mit 2 - 3 Monaten mit hohem Fieber erkrankt. Im Alter von 1,2 J. Lähmungserscheinungen an Armen und Beinen, zunehmende Verschlimmerung. Gehen nur mit Unterstützung möglich. Geistiges Zurückbleiben von der Zeit an. Kann selbst einfache Aufgaben nicht ausführen. Erkennt zwar die Eltern, kann sie aber nur undeutlich ansprechen. Seit dem 10. Lebensjahr unregelmäßige Krampfanfälle, die längere Zeit aussetzen, gelegentlich aber an einem Tag bis zu 20mal auftreten. Die Einweisung in eine Anstalt wurde notwendig, weil zu Hause eine Beruhigung des ständig schreienden und weinenden Kindes nicht mehr möglich war. Mit 18 J. Aufnahme in die Landesheilanstalt Lengerich. Aufnahmebefund: keinem Zuspruch zugänglich, geht auf gestellte Fragen nicht ein und schreit ununterbrochen. Muß sofort mit Megaphen ruhig gestellt werden. Befund: Körpergröße 143 cm (-22 cm nach HEIMENDINGER), Körpergewicht: 33 kg (-25 kg), Kopflänge: 14,5 cm, Kopfbreite: 11,5 cm, Kopfumfang 43 cm (-11 cm). Unterentwickelt, reduzierter Ernährungs- und Kräftezustand. Haut: schuppig, verhornt, besonders an Ober- und Unterarmen (=Ichthyosis). Schädel: Mikrocephalie, fliehende Stirn, linke Gesichtshälfte deutlich geringer entwickelt als rechte, rechte Lidspalte etwas weiter als linke und schräg nach oben außen verlaufend. Augen: Pupillen in physiologischen Grenzen entrundet. Direkter und indirekter Lichtreflex bds. +, Cornealreflex bds. +, Konvergenzreaktion intakt. Beim Seitwärtsblick gelangt der rechte Bulbus nicht ganz in den äußeren Lidwinkel. Mundhöhle: steiler hoher Gaumen. Thorax: Kyphoskoliose rechts. Rechte Brustkorbhälfte deutlich hervortretend. Brust relativ gut und kräftig entwickelt. Herz: Grenzen normal, Aktion regelmäßig, Töne rein. RR 105/80 mm Hg, Puls 72/min., regelmäßig, weich. Extremitäten: Stärkere Motilitätseinschränkungen am linken Hüftgelenk. Relativ kleine Finger und Zehen. Erschwerte Außenrotation des linken Beines. Bds. Knick-

Plattfuß, links stärker als rechts. Beinmuskulatur atrophisch, links mehr als rechts. ZNS: Facialisinnervation re = li, Abdominalreflex bds. +, epigastrische Reflexe +, Symphysenreflex +, Reflexe der oberen und unteren Extremitäten gesteigert, Hypertonie an oberen, Hypertonie bis Spasmus an unteren Extremitäten, Fußklonus li, Rossolima bds. +, kein Babinski. Psychischer Befund: "bewußtseinsklar", örtlich, zeitlich und zur Person nicht orientiert; kontaktarm bei gestörter Aufmerksamkeit. Nur ihren Vornamen, "Mama" und "Papa" kann die Probandin undeutlich stammeln. Sie ist sehr ängstlich, bockig und trotzig. Den pflegerischen Maßnahmen widersetzt sie sich zeitweise durch Schlagen, Kratzen und Spucken. Oft unmotiviert gereizter Stimmung. Gedächtnis und Merkfähigkeit sind hochgradig gestört. Selbst einfachen Aufforderungen kommt sie nicht nach. Abgestumpftes Wesen. Keinerlei Spieltrieb. Infolge körperlicher und geistiger Behinderung in jeder Beziehung pflege- und betreuungsbedürftig. Muß sogar gefüttert werden.

Diagnose: Mikrocephalie mit spastischer Tetraplegie, Epilepsie, Idiotie, Ichthyosis.

Probandin Marl. Bart. (Abb. 4): jüngere der beiden Schwestern, 24,1 J. alt.

EA: Schwangerschaft und Geburt normal. Blieb von Anfang an in der geistigen Entwicklung zurück. Lernte mit 2 Jahren laufen, sprechen mit 3 Jahren. Kinderkrankheiten: Masern. Mit 9 J. traten Krampfanfälle auf, die später in ihrer Häufigkeit sehr wechselten und mitunter monatelang aussetzten. Im ganzen waren sie selten, meist nachts. Beim Anfall wird die Probandin bewußtlos und steif. Dabei kein Zungenbiß, aber Urinabgang. Einschulung mit 9 J. Blieb 2 J. im 1. Jahrgang. Gutartig und verträglich, bedarf aber ständiger Anleitung und Überwachung, so daß nach ärztlichem Gutachten eine Unterbringung in einem Heim für

unbedingt notwendig erachtet wird. Deswegen mit 12,3 J. Aufnahme in das St. Johannes-Stift Niedermarsberg.

Befund: Befriedigender Allgemeinzustand, auffallend kräftige Oberarmmuskulatur. Körpergröße: 151 cm (-1,5 cm), Körpergewicht: 42 kg (-0,7 kg), Schädelumfang: 46,5 cm (-6 cm). Mikrocephal. Die Schädelleeraufnahme in 2 Ebenen zeigt außer einer Steilstellung des vorderen Anteils der Schädelbasis und der bereits festgestellten Mikrocephalie in Form und Struktur keine Besonderheiten. Weitere körperliche Mißbildungen fehlen. Haut: Ichthyosis, vor allem an den unteren Extremitäten. Augen: kein abnormer Befund, nur leichter Schrägstand der Lidspalten. Herz: Aktion regelmäßig, Grenzen nicht verbreitert, systolische Unreinheit über der Pulmonalis, RR 110/60 mm Hg, Pulsfrequenz 102/min. Thorax: symmetrisch, Mammae schon deutlich entwickelt. Geschlechtsentwicklung begonnen. Während des Anstaltsaufenthaltes Menstruation beobachtet. Neurologisch: An den Hirnnerven keine Ausfälle oder Reizerscheinungen. Sensibilität ungestört. Periphere Nerven o. B. Physiologische Reflexe der Extremitäten seitengleich lebhaft. Knipsreflex, Mayer- und Trömner- Reflex bds. +, Babinski -, keine Kloni, BDR in allen Quadranten seitengleich. Tonus seitengleich o. B., grobe Kraft ungestört, keine extrapyramidalen Störungen, keine tetanischen Zeichen, keine vegetativen Stigmata, Koordination ungestört. Während des Anstaltsaufenthaltes im Monat durchschnittlich 4 Anfälle. Während des Anfalls Steifigkeit, stierer Blick, nicht ansprechbar. Ein Anfall dauert ca. 2 min. (petit mal). Psychologisch: Bei der Untersuchung etwas ängstlich, aber artig und willig. Hat guten Kontakt mit anderen Kindern und spielt mit ihnen. Keine Fortschritte in der Vorschule der Anstalt. Unartikulierte Aussprache. Faßt sehr schlecht auf. Einfachen Aufforderungen kommt sie nach, kann aber zu keiner regulären Arbeit herangezogen werden. Es gelingt lediglich, aller-einfachste Strickanfänge beizubringen. Die Intelligenzprüfung nach BINET - SIMON - KRAMER ergibt: Erreicht bei

einem Lebensalter von 14 J. und 2 Mo. ein Intelligenzalter von 3 J. und 6 Mo. Der Intelligenzquotient beträgt 0,21, der Rückstand 10 J. und 8 Mo. Das entspricht nach J. KRAMER einer Idiotie.

Da sich die Probandin in keiner Weise bildungsfähig zeigt, wird sie nach 7 Monaten wieder ausgeschult, mit 14,6 J. aus der Anstaltsbehandlung entlassen. Sie lebt im mütterlichen Haushalt.

Diagnose: Mikrocephalie mit Idiotie, Epilepsie und Ichthyosis.

Zusammenfassung: In der vorliegenden Familie besteht bei zwei Schwestern - Kinder gesunder, nicht blutsverwandter Eltern - eine Mikrocephalie, Epilepsie und Ichthyosis. Während bei der jüngeren keine Lähmungen vorhanden sind, lag bei der älteren, bereits verstorbenen Schwester eine nach der Vorgeschichte wahrscheinlich exogen bedingte Tetraplegie vor, verursacht durch eine entzündliche Erkrankung im frühen Kindesalter.

Das hier bei zwei Geschwistern auftretende Krankheitsbild ist als eine klinische Variante des von SJÖGREN und LARSSON (1957) beschriebenen Syndroms: Ichthyosis congenita, Oligophrenie und spastische Störungen anzusehen.

b) Aniridie-Wilms'Tumor-Syndrom: Sippe Dre... (Abb.5)

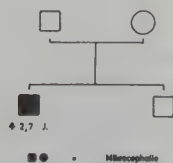


Abb. 5: Sippe Dre...

Aniridie-Wilms'Tumor-Syndrom

Proband Dirk Dre.: mit 2,7 J. verstorben.

FA: Über Nerven- und Geisteskrankheiten, körperliche Mißbildungen, Augenleiden und Schwachsinnzustände

in der Familie nichts bekannt. Eltern nicht blutsverwandt. Großvater väterlicherseits an Lungencarcinom verstorben. Proband 1. von 2 Kindern, ein jüngerer Bruder gesund. Alter der Eltern: Vater: 29 J., Mutter: 28 J. alt.

EA: "Schlechtes" Befinden der Mutter während der Schwangerschaft. Geburt in Beckenendlage. Geburtsgewicht: 3 000 g. Länge: 49 cm. Von Anfang an schlechte Entwicklung. Mit 1 J. Pneumonie. Nachdem die Mutter eine "Hämaturie" festgestellt hatte, Aufnahme in die Kinderklinik Gelsenkirchen - Buer.

Befund: 2 J. alter retardierter Junge mit allgemeinem Entwicklungsrückstand. Körpergröße: 83 cm (- 3 cm), Gewicht: 11 kg (- 1 kg), Brustumfang: 49 cm (- 0 cm), Bauchumfang: 48 cm. Kopfumfang: 45 cm (- 3,5 cm).

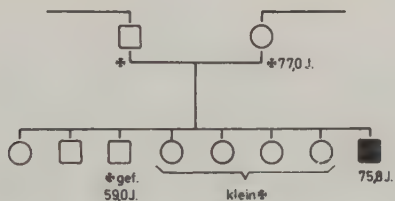
Mikrocephalie. Große Fontanelle fast geschlossen. Epicanthus. Undifferenzierte Ohrmuscheln. Ausgedehnte Dermatitis (Jod...). Leistenhoden. Erhebliche Lichtscheu. Aniridie. Horizontaler Dauernystagmus. Über den Lungen bronchitische Geräusche. Wilms'Tumor der linken Niere mit Hypertonie (RR 210/144, bei anderen Messungen 230/190)

Diagnose: Mikrocephalie, Aniridie, Nystagmus, Oligophrenie, Leistenhoden, Schmelzdefekte der Zähne, Wilms'Tumor.

Nach erfolgreicher Entfernung des Tumors und einer Metastase in der linken Leistenbeuge Entlassung aus klinischer Behandlung mit 2,4 J. An Lungenmetastasen mit 2,7 J. verstorben.

Zusammenfassung: Bei dem Probanden Dirk Dre... handelt es sich um das bisher selten beobachtete Aniridie-Wilms'Tumor-Syndrom, charakterisiert durch Aniridie, horizontalen Dauernystagmus, Wilms'Tumor, allgemeinen Entwicklungsrückstand, Mikrocephalie, Oligophrenie, Schmelzdefekte der Zähne und um Leistenhoden.

c) Mikrocephalie und tapeto-retinale Degeneration:
 Sippe Fle... (Abb.6)



■ = Mikrocephalie und tapeto-retinale Degeneration

Abb. 6: Sippe Fle...

Mikrocephalie und tapeto-retinale
 Degeneration



Abb. 7

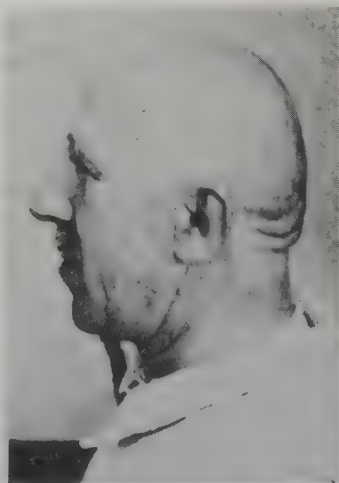


Abb. 8

Kurt Fle., 48 Jahre alt,
 Größe: 151,5 cm (-23,5 cm)
 Kopfumfang: 50 cm (-5,0 cm)

Proband Kurt Fle... (Abb. 7, 8): 75,8 J. alt, ledig.

FA: Eltern (geschieden) nicht blutsverwandt, verstorben. Vater konnte in den letzten Jahren nicht mehr gehen. Todesursache der Mutter (77 J.): Herzschwäche bei chron. Bronchitis und Lungenerweiterung. Der Proband ist das letzte von 8 Kindern. Geburtenreihenfolge nicht weiter bekannt. 4 Geschwister im Kleinkindesalter verstorben. Todesursache unbekannt. 1 Schwester ist gesund, kinderlos verheiratet. 2 Brüder haben selbständige Berufe (Metzger, Bäcker). Der eine davon verheiratet, kinderlos, gefallen. Nerven- und Geisteskranke in der Familie nicht bekannt.

EA: Nach eigenen Angaben hatte der Proband als Kind Rachitis und bis zum 4. Lebensjahr Krämpfe, die sich jedoch allmählich verloren. War immer schwächlich und lernte erst mit 4 J. laufen. Im 4. Schuljahr Masern. Regelmäßiger 9-jähriger Volksschulbesuch blieb erfolglos. Entlassung aus der 2. Klasse. Für einen Beruf zu dumm und zu schwächlich, versagte selbst als Viehhüter. Leichtere Arbeiten in einer Schokoladenfabrik konnte er zur Zufriedenheit ausführen. Mit 26 J. zum Militärdienst eingezogen. War Train-Soldat, später Infantrist an der Front. Danach Beschäftigung in der Schokoladenfabrik und als Viehfütterer. Mit 33 J. Aufnahme in die Heil- und Pflegeanstalt Eickelborn, da zu Gewalttätigkeiten neigend, wenn gereizt. Dort als Lagerarbeiter beschäftigt. Mit 39 J. von einer Kranken zu Geschlechtsverkehr verführt. Mit 48 J. zur Begutachtung in der Universitäts-Nervenklinik Münster. Mit 49 J. sterilisiert.

Befunde: 33 J. alt: Körpergewicht: 49 kg (- 12,8 kg), Körpergröße: 152 cm (- 24 cm), Kopflänge: 17 cm, Kopfbreite: 13 cm, Kopfumfang: 47 cm (- 8,0 cm). Mikrocephal. Allgemeinbefinden vortrefflich. Hält sich sauber. Freundlich und willig, fleißig, zufrieden, gutmütig, zutraulich und leicht zu lenken. Zu manchen Arbeiten zu verwenden. Führt Botengänge zuverlässig aus. Redet fast nur auf

Fragen, gibt aber dann prompt Auskunft. Unterhält Beziehungen zu seiner Umgebung. In gereiztem Zustand gewalttätig. 48 J. alt: Körpergewicht 60 kg, in gutem Kräfte- und Ernährungszustand. Unproportionierter Körperbau. Wahrscheinlich von Verletzung herrührende (Narbe!) Verkürzung (2 cm) und Versteifung des rechten Daumens in Grund- und Mittelgelenk. Mehrere kleine Fibrome an der vorderen Begrenzung der re. und li. Achselhöhle, re. Halsseite und auf der li. Schulterhöhe. Einige narbige Einziehungen auf dem Hinterkopf sollen von Kriegsverletzungen herrühren. Giebel förmiger steiler Gaumen. "Schnappender Kiefer". Abgeflachter, steil aufsteigender Hinterkopf. Kleiner Hirn- und relativ großer Gesichtsschädel. Röntgen-Schädel: Sella normal. Enc.: (Liquor/Luft: 100/90) "Ausgesprochene Mikrocephalie mit einer allgemeinen Verkürzung und Steilstellung der Schädelbasis". Mikroventrikulie, wahrscheinlich Anomalie der Cysterne, weil trotz einwandfreien Suboccipitalstiches kein Liquor entnommen werden konnte. Neurologisch: o. B. Psychisch: freundlich, schüchtern, ruhig und geordnet. Leicht beeinflussbar. Ausgesprochen willens- und energiearm, stumpf und teilnahmslos. Zu keinem eigenen Entschluß fähig. Ausgesprochene Urteilsschwäche, nur oberflächlichstes Wissen. Keine geistigen Interessen, außerordentlich denkfaul. Nur primitivste selbständige Leistungen. Leseprobe wegen starker Sehbeeinträchtigung nicht beurteilbar. HNO-Befund: Keine wesentlichen krankhaften Veränderungen von seiten des Hörnerven. Seitenunterschied bei der kalorischen Prüfung der Innenohrgleichgewichtsapparate. "Bei Spülung der linken Seite trat jeweils ein wesentlich kürzer dauernder Nystagmus auf als bei der Spülung der rechten Seite, die normale Erregbarkeit zeigt. Bei der rotatorischen Prüfung der Vestibularapparate traten Differenzen wie bei der kalorischen Prüfung nicht in dem Maße auf. Die Frequenz und Dauer des Nachnystagmus waren beiderseits annähernd

gleich; sie hörten jeweils nach 45 bis 46 Sekunden auf, worauf dann noch einige schwache Zuckungen folgten. Die Ursache für die Seitendifferenz bei der kalorischen Prüfung ist vermutlich in Störungen im Verlauf des zentralen Vestibularisapparates zu suchen. Wie das Ergebnis der Drehprüfung sowie das Fehlen irgendwelcher spontaner Gleichgewichtsstörungen erkennen lassen, sind die Vestibularisveränderungen weitgehend kompensiert. Nach dem Gesamtbefund kann es sich bei der Vestibularisstörung um eine angeborene Veränderung handeln."

Augenärztlicher Befund: "Das Sehvermögen auf dem rechten Auge beträgt Handbewegung in 2 m, auf dem linken Auge 6/50. Für die Nähe wird beiderseits Nieden 10-12 mühsam gelesen. Dies ist darauf zurückzuführen, daß beiderseits am Fundus R L eine tapeto-retinale Degeneration, die schon seit längerer Zeit bestehen muß, gut erkennbar ist, und zwar handelt es sich um den Typus inversus, wobei die Pigmentdegeneration hauptsächlich die Maculagegend befällt."

Nachuntersuchungen: 69 J. alt: "R. o. Gl. S = 5/35, L. o. Gl. S = 1/25 Gläser bessern nicht. R. ausge-dehnte Aderhaut- und Netzhautnarben. L. ebenfalls hochgradige Veränderungen, dazu bds. tiefe graugrüne Excavation mit scharfen Rändern. Augenbinnendruck mit Tonometer: Re 35 mm; L über 60 mm (normal 18 bis 25 mm). Diagnose: bds. alter schleichender Grüner Star (Glaucoma simplex chron.) mit Atrophia nervi optici et retinae." 70 J. alt: "Die Sehprüfung ergibt: re. + 2,5 S = 5/35, li. S = 0. Die Messung mit dem Tonometer ergibt: re. 35 mm Hg, li. 32 mm Hg. Der Augenbinnendruck hat sich durch das regelmäßige Einträufeln gesenkt und der Norm stark genähert, wenngleich die Norm selbst nicht erreicht werden konnte. Die Sehschärfe links hat sich verschlechtert (li. S = kein Lichtschein mehr)." 71 J. alt: Serologischer Befund: A₁ MN Rh pos.

Diagnose: Mikrocephalie, Mikroventrikulie, tapeto-retinale Degeneration, Atrophia nervi optici, Glaucoma simplex chronicum, Vestibularisstörungen, Imbezillität, Fibrome, Spitzgaumen.

Zusammenfassung: Bei Kurt Fle. kommt Mikrocephalie mit tapeto-retinaler Degeneration und Spitzgaumen vor. Das Krankheitsbild ist dem von SCHMIDT - JAEGER - NEUBAUER (1967) beschriebenen Syndrom ähnlich. Von Augen-, Geistes- und Nervenkrankheiten ist in der Familie nichts bekannt. 4 Geschwister sind im Kleinkindesalter an unbekannter Ursache verstorben. Proband Kurt Fle. lebte noch 1965 (75,8 J. alt) im Psychiatrischen Landeskrankenhaus Benninghausen/Westfalen.

d) Mikrocephalie und Mikrosphärocytose: Sippe Scha...(Abb.9)

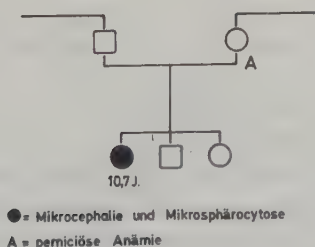


Abb. 9: Sippe Scha...

Mikrocephalie und Mikrosphärocytose

Probandin Maria Scha.: 10,7 J. alt

FA: Vater 30 J. alt, gesund. Mutter 32 J. alt, leidet an perniziöser Anämie. Großvater mütterlicherseits 63 J. alt, Silikose. Über Erbkrankheiten in der Familie nichts bekannt. Die Probandin ist das 1. von 3 Kindern. Die beiden jüngeren Geschwister sind gesund.

EA: Übertragene Schwangerschaft (10 Tage). Geburtsgewicht: 2 500 g (- 0,9 kg). Geburtsasphyxie legt Verdacht auf Gehirnblutung nahe. Daher 14 Tage Krankenhausaufenthalt. Verzögerte Allgemeinentwicklung. Sitzen mit 7 Monaten, freies Laufen mit 1,7 J. Seit dem 2. Lebensjahr rezidivierende Anaemien. Deswegen seit dem 4. Lebensjahr unter ärztlicher Kontrolle. Mit 7 J. plötzlicher Zustand von Mattigkeit und Frösteln ohne Temperaturen. Stuhl normal, "aber neben einer erheblichen Anaemie trat ein deutlicher Sklerenikterus auf" (Arztbrief). Deshalb 10-tägiger Aufenthalt in der Städt. Kinderklinik Gelsenkirchen - Buer. Befund: Körpergewicht: 18,3 kg (- 5 kg), Körperlänge: 111 cm (- 11 cm), Brustumfang: 56 cm (- 1 cm), Bauchumfang: 45 cm. Reduzierter EZ und KZ. Ikterus der Haut, Skleren und des weichen Gaumens. Gibt klare Antworten. Mikrocephal: Schädelumfang: 46,4 cm (- 4,6 cm). Röntgen: Mikrocephalie, aber kein Anhalt für Craniostenose (normal dicke Schädeldecke, regelrechte Gefäß- und Nahtzeichnung, Sella und Felsenbeinpyramide o. B.). Schwachsinn: nicht erwähnt. Neurologisch o. B. Blut: 0, Rh pos., akute hämolytische Krise bei (familiärer) Mikrosphärocytose. Aus dem Arztbrief: "...hämolytische Krise...", bei der das Hb bis auf 19 % und die Erythrocyten bis auf 1,8 Mill. absackten. Die Retikuloeyten stiegen bis auf 190⁰/00 an. Während die Urobilinprobe positiv war, wurde Bilirubin im Urin nicht nachgewiesen. Auch der Serumbilirubinspiegel lag nur bei 2,4 mg %. "BSG 68/100, Milz kindskopfgroß, nach Transfusion nach wenigen Tagen nicht mehr palpabel und BSG von 6/18. "Die osmotische Resistenzprüfung zeigte einen Beginn der Hämolyse bei 0,68 % NaCl und eine komplette Hämolyse bei 0,34 %. Die Erythrocyten haben einen Durchschnittsdurchmesser von 6,3 μ , wobei zu berücksichtigen ist, daß noch eine gewisse Anzahl transfundierter Erythrocyten vorhanden war. Der Wert liegt aber unterhalb der 3 μ - Grenze, die

mit 6,34 zu errechnen wäre, ist also sicher zu klein. Das Erythrocytenvolumen beträgt $83,8 \mu^3$, die mittlere Erythrocytendicke liegt bei 2,68 gegenüber 2,10 normal. Der mittlere Hb- Gehalt der Erythrocyten war vor der Entlassung 28,1."

Diagnose: (familiäre) Mikrosphärocytose, Mikrocephalie.

Zusammenfassung: Das hier auftretende Krankheitsbild der Mikrocephalie, verbunden mit familiärer Mikrosphärocytose, kann verglichen werden mit dem nach FANCONI benannten Syndrom ("familiäre infantile perniciosaaartige Anaemie"), auch wenn bei der Probandin die Hämolyse etwas gesteigert ist, wie es im klinischen Bild des FANCONI-Syndroms nicht der Fall ist. Die Mutter der Probandin leidet an perniziöser Anaemie.

e) PARHON-BALLIF-LAVRENENCO-Syndrom: Sippe Bia... (Abb.10)

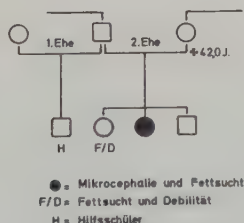


Abb. 10: Sippe Bia...

PARHON-BALLIF-LAVRENENCO-Syndrom

Probandin Monika Bia.: 11,4 J. alt.

FA: Vater 41 J. alt, gesund. Mutter in 12. Lebensjahr an Polyarthrititis erkrankt, war seitdem herzkrank und litt an Atemnot, zeitweise traten praetibiale Ödeme auf. Wegen starker Dekompensation bei einem kombinier-tem Mitralvitium und mit einer Graviditas war sie mit 42 J. zweimal in klinischer Behandlung. Sie hatte 2

Aborte, 3 normale Geburten. Mit 42,3 J. verstorben. Todesursache: Lungenembolie, Thrombophlebitis, Pylonephritis, Herzinsuffizienz bei Mitralvitium. Beide Großväter an Bronchitis verstorben. Beide Großmütter (78 und 70 J. alt) sind gesund. Der aus 1. Ehe des Vaters stammende Stiefbruder ist 12 J. alt, gesund, besucht die Hilfsschule. Eine Schwester (2. Kind), 10 J. alt, leidet an Bronchitis und Adipositas, besucht die Hilfsschule. Die Probandin wurde als 3. Kind geboren. Das 4. Kind, ein Junge, ist 2 J. alt,

EA: Schwangerschafts- und Geburtsverlauf normal. Mit Lippenpalte geboren, die im 1. Lebensjahr operativ geschlossen wurde. Masern mit 2,6 J., mit 3 J. Windpocken. Wegen Pertussis mit 5,1 J. in Klinikbehandlung. Mit 5,6 J. zunehmende Fettsucht, insbesondere im Bereich der Beine und der Hüften. Deshalb mit 7 J. stationäre Behandlung in der Kinderklinik Gelsenkirchen - Buer. Schlechte schulische Leistungen. Befund: Länge: 126 cm (+ 4 cm), Gewicht: 32,8 kg (+ 9,5 kg), Brustumfang: 65 cm (+ 10 cm), Bauchumfang: 71 cm, Kopfumfang: 47 cm (- 4 cm). Mikrocephalie. Rö: kein Anhalt für pathologische Veränderungen am Schädel. "...übergroßes und überschweres Mädchen mit deutlichen degenerativen Zeichen". Kleine Hände und Füße. Spitzgaulmen. Pathologischer Ausfall des Staub-Traugott-Versuches (= Diabetes mellitus). Neurologisch: gesteigerter ASR und positiver Oppenheim. Psychisch: Schwachsinn leichten Grades, geistige Entwicklung um 3 J. verzögert. Diagnose: Mikrocephalie, Debilität, Akromikrie, dycerebrale Fettsucht.

Zusammenfassung: Das Krankheitsbild der Probandin ist charakterisiert durch Mikrocephalie mit Debilität, Akromikrie und dycerebrale Fettsucht. Ein Geschwister leidet ebenfalls an Adipositas, zwei besuchen die Hilfsschule. Das Krankheitsbild ähnelt dem vom PARHON-BALLIF-LAVRENENCO (1929) beschriebenen Syndrom.

II. Mikrocephalie und dysraphische Störungen:

1. Sippe Ko... (Abb.11):

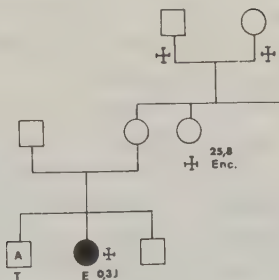


Abb. 11: Sippe Ko...

a) Probandin M. Ko.: weiblich, als 2. von 3 Kindern geboren, mit 11 Wo. an Bronchopneumonie verstorben. Anamnese: Normale Schwangerschaft, glatte Geburt. Hebamme stellte kleinapfelgroße Geschwulst im Nacken fest, die in der folgenden Zeit bis auf Kindskopfgröße anschwell, während das Kind kaum wuchs. Mit 10 Wo. Einweisung in die Chirurgische Klinik der Universität Münster. Befund: Stark reduzierter AZ und KZ. Bewegungen möglich, jedoch Bewegungsarmut. Lokalbefund: "Im Bereich des Hinterkopfes ballonartige, über kindskopfgröße, prall-elastische, gestielte Blase. Haut darüber sehr dünn mit durchscheinenden Gefäßen. Der Hirnschädel ist außerordentlich klein mit von den Augenbrauen schräg ansteigender Stirn (Krötenkopf)..." RÖ - Schädel in 2 Ebenen: Seitenansicht: "2 Faust großer längsovaler weichteildichter Schatten mit breiter Basis aufsitzend an der Hinterwand des Schädels, dessen Stiel anscheinend in Höhe der Lambda-naht gelegen ist. Die Schädelwand ist dort verschmälert. 3 cm oberhalb ist die Schädelkalotte hirnwärts eingedellt und unterbrochen." Insgesamt abgeflachtes Stirnbein mit anscheinend paramedian rechter Eindellung.

Vorderansicht: großer Hinterwanddefekt, abwärts bis in die Basis, nach oben weit über die Lambdanaht in das Scheitelbein reichend. Meningoencephalocele. Wirbelsäule: altersmäßige Entwicklung. Kein sicherer Anhalt für Mißbildungen.

Mit 11 Wo. Exitus letalis infolge allgemeiner Körperschwäche und zentraler Regulationsstörungen. Sektionsbefund: Größe: 51 cm (- 8 cm), Gewicht: 3 300 g (- 1 800g). Skelettmuskulatur schwach entwickelt. Schädel: Stirn stark fliehend mit völligem Fehlen der Stirnhöcker. "Kopf insgesamt auffällig klein. Im Nacken mit etwa kinderhandflächengroßer Verbindung eine mehr als faustgroße (deutlich größer als der Kopf) Ausstülpung, die an ihrer Basis und an der caudalen Seite von behaarter Haut, in ihrem oberen Teil von durchscheinend bläulicher, z.T. narbig eingezogener Haut bedeckt ist. Weichteile nach Ablösung an der Basis der Ausstülpung leicht abstreifbar. Stirnbeine sehr klein und flach, Hinterhauptschuppe fehlend. Knochen an den Suturen auffällig fest, sonst leicht abtrennbar. Dura unauffällig... Gehirn klein mit stark ausgeprägten, aber sehr schmalen Gyri. Schädelbasis: sehr klein, vordere und mittlere Schädelgrube deutlich vertieft, hintere fehlend, insbesondere fehlt hintere Umgrenzung des sehr weiten Foramen occipitale. Dabei ist die rechte Basishälfte in allen Teilen etwas größer als die linke und flach, so daß bei der Herausnahme des Gehirns die anhängende Hypophyse mit entfernt werden konnte... Rückenmark ohne äußere Auffälligkeiten."

Anatomische Diagnose: Aplasie der Occipitalschuppe, Hydromeningoencephalocystocele, ausgeprägte Mikrocephalie mit Mikrogyrie des Groß- und Kleinhirns. Keine Zeichen für angeborene Lues oder Toxoplasmose. Keine Cytomegalie, keine weiteren Mißbildungen.

b) Älterer Bruder (1. Kind): Totgeburt. Anencephalus.

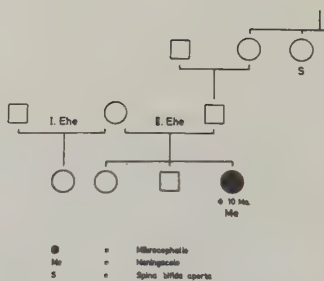
c) Schwester der Mutter: Mit 25,8 J. an Encephalitis verstorben. Von Mißbildungen nichts bekannt. Anamnese: Nach eigener Aussage besuchte die Probandin die Volksschule ohne Sitzenbleiben. Nachher Stationsmädchen in einem Krankenhaus. Nach Angaben des Bruders war sie

bis zu ihrem 25. Lebensjahr gesund. Dann traten plötzlich Gehbeschwerden am linken Bein und Angstgefühl auf. Die Probandin redete durcheinander. Dieser Zustand wechselte 2 mal mit einer Periode der Unauffälligkeit. Die Einweisung in die Anstalt (Heilanstalt Osnabrück) erfolgte mit 25,8 J. wegen eines "schizophrenen Verwirrheitszustandes mit sehr starker psychomotorischer Unruhe und Erregungszuständen". Befund: Größe: 155 cm (- 10 cm), Gewicht: 47 kg (- 11 kg). ZNS: Reflexprüfung schwierig. Spannt sehr. Tonus am li. Bein erhöht. Linkes Bein angeblich nicht bewegbar. Schreitet bei passiven Bewegungsversuchen. Psychisch: Gremassiert fast dauernd. Motorisch sehr unruhig. Ausgesprochen ängstlich. Lächelt oder flüstert unverständlich vor sich hin. Geht wenig oder nicht auf Fragen ein. Vorwiegend religiöse Wahnvorstellungen. Lumbalpunktion: Liquorkurve: Druck erhöht. Liquor: path. Globulinvermehrung, Nonne und Pandy pos., Pleozytose (Leuco 56/3, Ausstrich: massenhaft Ery). Blutbild: Hb vermindert (12 %), Ery vermindert (3,4), Leucocyten auf etwa das Doppelte des Normalwertes erhöht (13 000). BKS: erhöht (35/75 mm n. W.). Urin: Eiweiß +, Sed. massenhaft Bakterien, sonst o. B. Temperatur: 37,5 ° bei Aufnahme, die sich dann bis 41 ° (nach 7 Tagen) erhöhten. Puls: 118 bei der Aufnahme, 3 Tage später 126, am 7. Tage kaum tastbar. Diagnose: Encephalitis, die am 7. Tage des Anstaltsaufenthaltes zum Tode führte.

Zusammenfassung: In der Familie Ko... handelte es sich bei der mit 0,3 Jahren verstorbenen Probandin um eine Mikrocephalie und um eine Hydromeningoencephalocystocoele. Bei einem älteren Bruder - Totgeburt - war ein Anencephalus vorhanden. Bei einer Tante (Schwester der Mutter) trat im Anschluß an eine Encephalitis ein "schizophrener Verwirrheitszustand" auf, der nach 7 Tagen Aufenthalt in einem Psychiatrischen Landeskrankenhaus mit 25,8 Jahren zum Tode führte.

2. Sippe Kü... (Abb.12)

Abb. 12: Sippe Kü...



a) Probandin M. E. Kü. (Abb. 13): mit 10 Monaten verstorben.



Abb. 13: M. E. Kü., 2 Tage alt,
Mikrocephalie, Meningocele
occipitalis permagna.

Anamnese: Mutter 37 J., keine Totgeburten, keine Fehlgeburten. Vater: 35 J. alt, mit 34 J. Nierenblutung. Die Probandin ist als 4. Kind geboren. Ihre 3 Geschwister sind gesund (1. w. 15 J. aus 1. Ehe der Mutter; 2. w. 4 J.; 3. m. 2 J.). Normaler Schwangerschaftsverlauf. Geburtsdauer 3 1/2 Std. (Hinterhauptslage, Zangengeburt). Unmittelbar nach der Geburt in die Kinderklinik der Universität Münster wegen großer Meningocele occipitalis eingewiesen. 10 Tage Klinikaufenthalt. Befund: "Kräftiges Neugeborenes, das den Kopf wegen einer großen Meningocele (bei Taschenlampenlicht überall transparent) nach li geneigt hält." Die Haut der prall gefüllten Meningocele zeigt stark erweiterte Gefäße, einige sezernierende Epitheldefekte und am Übergang zur Kopfhaut noch etwa 1 cm breit Behaarung. Die Kopfhaut ist besonders auf der linken Seite im hinteren Anteil hydropisch. RÖ: "Mikrocephaler Hirnschädel mit vermehrter Wolkenzeichnung, dem Hinterhaupt anhängend ein doppelt so großer Weichteilschatten durch Meningocele. An der Wirbelsäule keine weiteren Spaltbildungen erkennbar." Abgesehen von der mikrocephalen Schädelform keine weiteren Skelettmißbildungen.

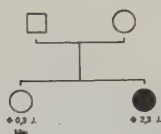
Diagnose: Inoperable Meningocele occipitalis permagna, Mikrocephalie.

b) Schwester der Großmutter väterlicherseits: Spina bifida aperta. Bald nach der Geburt verstorben.

Zusammenfassung: Bei der mit 10 Monaten verstorbenen Prob. M. E. Kü. handelte es sich um eine Mikrocephalie mit einer inoperablen Meningocele occipitalis permagna. Bei einer Schwester der Großmutter väterlicherseits war eine Spina bifida aperta vorhanden.

3. Sippe Ni... (Abb. 14):

Abb. 14: Sippe Ni...

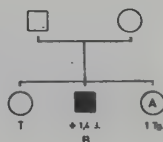


- a) Probandin M. Ni.: 2. von 2 Kindern, mit 2,3 J. verstorben. Normaler Geburtsverlauf. Befund: (Universitäts-Frauenklinik Münster): Mutter: Hydramnion. Von einem Mädchen entbunden: Kopfumfang: 31,5 cm (- 2,5 cm). Gewicht: 3 450 g (+ 50 g). Größe: 50 cm (- 0 cm). Mikrocephalie. Blut: 0, Rh +.
- b) Schwester: 1. Kind. Fehlgeburt. Mit 3 Tg. verstorben. Meningocele.

Zusammenfassung: Die Probandin M. Ni., die mit 2,3 J. im elterlichen Haushalt verstorben ist, wies bei der Geburt eine Mikrocephalie auf. Es bestand ein deutliches Mißverhältnis zwischen dem Hirn- und Gesichtschädel. Der Kopfumfang lag bei der Geburt etwas über der - 3σ - Grenze. Bei der älteren Schwester, die mit 3 Monaten verstarb, handelte es sich um eine Meningocele.

4. Sippe Re... (Abb. 15)

Abb. 15: Sippe Re...



- ● Mikrocephalie
- A Anencephalus
- T Totgeburt
- E Encephalocoele
- B Beckenmangel

FA: Vater: 28 J. alt, Lungentuberkulose. Mutter: 30 J. alt, gesund. Erbliche Belastungen nicht bekannt. 1. Kind: weibliche Totgeburt.

a) Proband Z. Re.: 2. von 3 Kindern. Anamnese: 10 Tage übertragen, regelrechte Geburt, Geburtsgewicht: 3 250 g (- 250 g). "Seit der Geburt schreit das Kind sehr viel und ist sehr unruhig, es ballt die Fäuste, schüttelt die Arme und verdreht die Augen." Die Mutter hat nicht den Eindruck, daß das Kind dabei bewußtlos ist. Mit 3 Monaten wegen eines auffallend kleinen Kopfes Einweisung in die Kinderklinik der Universität Münster. Befund: Bei der Untersuchung schrill kreischend. Kopfumfang: 35 cm (- 5 cm). Mikrocephalie. Abgeplatteter Hinterkopf. Fast geschlossene Fontanelle. Alter Gesichtsausdruck. Starker Adduktorensasmus und Hypertonie der Extremitätenmuskulatur. Spastizität der Oberschenkel im Sinne der Little'schen Krankheit. Nervensystem: Pupillen mittelweit, schwache Reaktion auf Licht. PSR seitengleich lebhaft. ASR, BDR, Armreflexe nicht auslösbar (schreit und spannt). Dauerbabinski. Im Encephalogramm deutliche Erweiterung der Ventrikel. Balkenmangel wahrscheinlich. Liquor o.B. Augen: Strabismus divergens mit einem Schielwinkel von etwa 20° bei nicht zu prüfender Motilität. Fundus o. B. Innere Organe o. B. Psychisch: Häufiges unmotiviertes Schreien. Fixiert.

Diagnose: Mikrocephale Mißbildung mit cerebralen Störungen (psychisches Verhalten, Muskelsasmus in der Art der Little'schen Erkrankung).

Entlassung aus der Klinik nach 8 Tagen, da Behandlung unmöglich. Mit 1,4 J. an Mikrocephalie und Pneumonie verstorben.

b) S. Re.: 3. Kind. Im 7. Monat durch Spontanpartus entbunden (Kopflage). Anencephalus. Gewicht: 1 700 g (- 1 700 g). Starb am Tage der Geburt in der Frauenklinik des Mathiasspitals Rheine/Westf.

Zusammenfassung: In der Geschwisterreihe der Sippe Re... war das erste Kind (Mädchen) eine Totgeburt. Der Proband verstarb mit 1,4 J.; bei ihm waren eine Mikrocephalie, eine Little'sche Krankheit (Diplegie), ein Hydrocephalus internus mit wahrscheinlichem Balkenmangel sowie ein Strabismus divergens vorhanden. Bei dem 3. Kind (Mädchen) lag ein Anencephalus vor, es verstarb am 1. Lebenstage.

5. Sippe Ren... (Abb. 16):

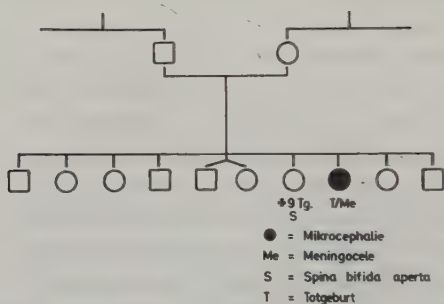


Abb. 16: Sippe Ren...

FA: Erbkrankheiten nicht bekannt. Vater: 62,7 J. alt. Mutter: 46,1 J. alt. Geschwister: m. 14,2 J.; w. 13,3 J.; w. 11,8 J.; m. 10 J.; m. 8,11 J.; w. 8,11 J.; w. 3,10 J.; m. 2,6 J.

a) Probandin W. Ren.: 8. von 10 Kindern. Die Mutter war zur Zeit der Geburt 40,4 J., der Vater 57,0 J. alt.

Schwangerschaftsanamnese: Starke Anschwellung der Beine. Überdehnung des Leibes. Geburt aus Steißlage. Befund: Mazerierte Totgeburt. Geburtsgewicht: 2 500 g (- 900 g), Länge: 44 cm (- 6 cm). Mißbildungen: Mikrocephalus,

Meningoencephalocoele.

b) Schwester: 7. Kind. Zur Zeit der Geburt war die Mutter 38,6 J., der Vater 55,3 J. Über Schwangerschaft und Geburt sind keine Besonderheiten bekannt. Mit 9 Tagen verstorben. Todesursache: Spina bifida aperta, Querschnittslähmung.

Zusammenfassung: Bei der Probandin (8. Kind) W. Ren. handelte es sich um eine mikrocephale Totgeburt, bei der außerdem eine Meningocele vorhanden war. Eine mit 9 Tagen verstorbene ältere Schwester wies eine Spina bifida aperta auf. Die Merkmalsträgerinnen sind das 7. und 8. Kind in einer Geschwisterreihe von 10 Kindern, von denen das 5. und 6. Kind Pärchenzwillinge sind.

III. Ergebnisse:

Die dargestellten Krankheitsbilder lassen sich, soweit sie die Sondertypen (des Schwachsinn) betreffen, unter bereits beschriebene Symptomenkomplexe einordnen. Bei 4 der 5 dargestellten Fälle der Sondertypen treten zu der Mikrocephalie und den für das Syndrom typischen Symptomen noch weitere hinzu. So konnte unter dem SJÖGREN-LARSSON-Syndrom zusätzlich bei der einen Probandin (Marg. Bart.) Gesichtsasymmetrie, Kyphoskoliose, Motilitätseinschränkung des rechten Bulbus, Spitzgaumen, Akromikrie, Beweglichkeitseinschränkung der linken unteren Extremität und beidseitiger Knick-Plattfuß beobachtet werden, während die andere Probandin des gleichen Syndroms (Marl. Bart., Schwester) zusätzlich lediglich Schrägstand der Lidspalten aufweist. Der Proband Dirk Dre. weist das bisher selten beobachtete Aniridie-Wilms-Tumor-Syndrom auf. Der Proband mit tapeto-retinaler Degeneration weist außerdem Krämpfe (bis zum 4. Lebensjahr), unproportionierten Körperbau, Fibrome, Vestibularisstörung, Atrophia nervi optici, schleichenden grünen Star und Mikroventri-

kulie auf. Als weitere Mißbildung des PARHON-BALLIF-LAVRENENCO-Syndroms treten bei der Probandin Spitzgaumen und Lippenpalte auf. Zudem besteht ein Diabetes mellitus. Die Eltern der Merkmalsträger sind mit Ausnahme der Mutter der Probandin mit FANCONI-Syndrom, die an perniziöser Anämie leidet, unauffällig. Blutsverwandschaft der Eltern der Merkmalsträger ist in keiner Sippe nachgewiesen. Unter den erblichen Sondernertypen des Schwachsinnns konnten 2 männliche und 4 weibliche Mikrocephale beobachtet werden. Ein männlicher Proband hatte Geschlechtsverkehr (Kurt Fle.) und wurde später sterilisiert. Bei einer Probandin wurde Menstruation beobachtet. 3 waren noch nicht im geschlechtsreifen Alter.

Mikrocephalie und dysraphische Störungen wurde in 5 Familien festgestellt. Blutsverwandschaft der Eltern der Merkmalsträger ist nicht bekannt geworden. Von den 5 Probanden (1 m. und 4 w.) wiesen 4 (3 w. und 1 m.) Mikrocephalie u n d dysraphische Störungen (Meningomyelocele, Riesenmeningocoele, Meningoencephalocoele und Balkenmangel) auf. In den 5 Familien waren bei weiteren Mitgliedern dysraphische Störungen (Anencephalie, Spina bifida aperta und Meningocoele) vorhanden.

D. Zusammenfassung:

I. Bei den erblichen Mikrocephalien können folgende Erbtypen unterschieden werden:

- 1.) Adulte Mikrocephalien mit höherer Lebenserwartung. Der Erbmodus ist autosomal-rezessiv. Nach KOCH (1968) ist das Durchschnittsalter der Mütter und der Väter statistisch signifikant erhöht. Der Geburtenordnungseffekt zeigt eine nach der χ^2 -Methode gesicherte zunehmende Häufigkeit mit dem Alter der Eltern.
- 2.) Infantile Mikrocephalien mit geringer Lebenserwartung. Der Erbgang dieser selteneren Typen der Mikrocephalien ist ebenfalls autosomal-rezessiv.
- 3.) Geschlechtsgebunden-rezessive Erbtypen der Mikrocephalien, über die nur wenige Beobachtungen im Schrifttum vorhanden sind.
- 4.) Mikrocephalien als Folge einer additiven Polygenie (multifaktorielle Vererbung), bei denen beide Elternteile an erblichen unkomplizierten Schwachsinnzuständen leiden.

II. Bei den erblichen Sondertypen der Mikrocephalien können folgende Gruppen unterschieden werden:

- 1.) Mikrocephalien bei erblichen Stoffwechselstörungen (Enzymdefekten),
- 2.) Mikrocephalien bei erblichen Syndromen (Sondertypen des Schwachsinn),
- 3.) Mikrocephalien und dysraphische Störungen,
- 4.) Mikrocephalien bei Chromosomenstörungen (Aberrationen der Chromosomenzahl oder -struktur)

III. Unter 114 (54 männlichen und 60 weiblichen) erblichen Mikrocephalien, die in der Zeit vom April 1957 bis zum

31.12.1964 von KOCH im Raume Westfalen erfaßt wurden, lagen bei 6 Merkmalsträgern erbliche Sondertypen des Schwachsinns vor. Dabei handelte es sich bei 2 Merkmalsträgerinnen (Schwestern) um ein SJÖGREN-LARSSON-Syndrom, bei 2 weiteren um ein PARHON-BALLIF-LAVRENECO-Syndrom oder um ein gemeinsames Auftreten von Mikrocephalie und Mikrosphärocytose, sowie bei 2 männlichen Merkmalsträgern um ein Aniridie-Wilms'Tumor-Syndrom oder um das gemeinsame Vorkommen von Mikrocephalie mit tapeto-retinaler Degeneration.

Unter 5 (1 männlichen und 4 weiblichen) Mikrocephalien wurden bei 4 (1 m. und 3 w.) ein gemeinsames Vorkommen von Mikrocephalie mit Mißbildungen des Gehirns und Rückenmarks(dysraphische Störungen) festgestellt. In den Familien dieser 5 Mikrocephalien waren bei weiteren Familienmitgliedern verschiedene dysraphische Störungen (Anencephalie, Spina bifida aperta und Meningocele) vorhanden.

IV. Die Familienbefunde, klinischen Daten und pathologisch-anatomischen Befunde der Mikrocephalien bei erblichen Syndromen (Sondertypen des Schwachsinns) sowie der Mikrocephalien und dysraphischen Störungen werden ausführlich beschrieben.

E. Schrifttum

- ÅKESSON, H. O., Cutis verticis gyrata and mental deficiency in Sweden. I. Epidemiologic and clinical aspects. - Acta med. scand. 175 (1964), 115. II. Genetic aspects. - Acta med. scand. 177 (1965), 459.
- ALTHOFF, H., Zur Panmyelopathie Fanconi als Zustandsbild multipler Abartungen. - Z. Kinderhk. 72 (1953), 267.
- BAUMANN, T., Konstitutionelle Panmyelophthase mit multiplen Abartungen (Fanconi - Syndrom). - Ann. Paediat. 177 (1951), 65, 142.
- BEARN, A. G., Genetic and biochemical aspect of Wilson's disease. - Amer. J. Med. 15 (1953), 442.
- BENDA, C. E., Die Oligophrenien, S.867 in: Psychiatrie der Gegenwart, Bd.II, J. Springer, Berlin - Göttingen - Heidelberg 1960.
- BICKEL, H., Diagnose, Therapie und Früherkennung der Phenylketonurie. - DÄ 62 (1965), 717.
- BICKEL, H., H. CLEVE, Metabolische Schwachsinnformen. - S. 206 in: Humangenetik, Bd. V/2, Hsg. P. E. Becker. G. Thieme, Stuttgart 1967.
- BLOCH, B., Eigentümliche, bisher nicht beschriebene Pigmentaffektionen (Incontinentia pigmenti). - Schweiz. med. Wschr. 56 (1926), 404.
- BODECHTEL, G., Zur Frage der Pelizaeus-Merzbacherschen Krankheit. - Z. ges. Neurol. Psychiat. 121 (1929), 487.
- BÜCK, J. A., J. W. SCHUT, S. C. REED, A clinical and genetical study of microcephaly. - Amer. J. Ment. Defic. 57 (1953), 637.
- BOSCH, J. VAN DEN, Microcephale Kinderen uit Hewelijken tussen Bloedverwanten. - Ned. T. Geneesk. 99 (1955), 3773.

- BOSCH, J. VAN DEN, Microcephaly in the Netherlands. - Acta genet. (Basel) 7 (1957), 398.
- BOSCH, J. VAN DEN, Microcephaly in the Netherlands: a clinical and genetical study. - Ann. hum. Genet. (London) 23 (1958-9), 91.
- BOTHMAN, L., D. E. ROLF, The Kayser-Fleischer ring in Wilson's disease and microcephaly. - Amer. J. Ophth. 19 (1936), 26.
- BRANDON, M. W. G., B. H. KIRMAN, C. E. WILLIAMS, Microcephaly. - J. ment. Sci. 105 (1959), 721.
- BRAUN, O., H. GROSS, Zur Kenntnis der eigenartigen mit Nierenfehlbildungen kombinierten Gesichtsveränderungen ("Dysplasia renofacialis"). - Virchow Arch. Path. Anat. 329 (1956), 433.
- BRENNER, W., Das Encephalogramm bei der cerebralen Kinderlähmung und seine Bedeutung für deren Systematik. - Z. Kinderhk. 62 (1941), 607.
- BRENNER, W., Zur Frage der Erbllichkeit von Mikrocephalie und Hydrocephalie. - Z. menschl. Vererb.- und Konstitut.- Lehre 30 (1951), 375.
- BROOK, R. D. - WILLIAMS, I. L. TANG, Mental defect, quadriplegia, and ichthyosis.-Amer. J. Dis. Childh. 100 (1960), 924.
- BROWN, N. J., B. D. CARVER, M. C. H. DODGSON, A second case in the family of congenital familial cerebral lipidosis resembling amaurotic family idiocy. - Arch. Dis. Childh. 29 (1954), 48.
- BRUSA, F., C. TORRICELLI, Nefroblastoma di Wilms ed affezioni renali congenite nella casistica dell'I. P.P.A.I. di Milano. - Minerva pediat. 5 (1953), 457
- BURMEISTER, W., Incontinentia pigmenti. Bericht über zwei Erkrankungen. - Dtsch. med. Wschr. 82 (1957), 2199.

- CAROL, W. L. L., R. KOOIJ, Typus maculatus der bullösen hereditären Dystrophie. - Acta derm. venerol. 18 (1937), 265.
- CATEL, W., Differentialdiagnostische Symptomatologie von Krankheiten des Kindesalters. Klinische Vorlesungen. - G. Thieme, Stuttgart 1951.
- CATEL, W., Differentialdiagnose des Symptoms: Allozephalie. - S. 207 in: Differentialdiagnose von Krankheitssymptomen bei Kindern und Jugendlichen. Bd. I., G. Thieme, Stuttgart 1961.
- CHLOND, H., Beschreibung eines Falles von Ichthyosis, Oligophrenie und spastische Tetraplegie (Sjögren-Larsson-Syndrom). - Kinderärztliche Praxis 31 (1963), 355.
- COCKAYNE, E. A., Dwarfism with retinal atrophy and deafness. - Arch. Dis. Childh. 11 (1936), 1.
- COCKAYNE, E. A., Case reports: Dwarfism with retinal atrophy and deafness. - Arch. Dis. Childh. 21 (1946), 52.
- Mc CRACKEN, J. S., R. R. GORDON, "Cri du chat" Syndrom. A new clinical and cytogenetic entity. - Lancet I (1965), 23.
- CURRARINO, G., F. N. SILVERMAN, Premature obliteration of the sternum and pigeon-breast deformity. - Radiology 70 (1958), 532
- DEGENHARDT, K.-H., Mißbildungen des Kopfes und der Wirbelsäule. - S. 489 in: Humangenetik, Bd. II, Hsg. P. E. Becker. G. Thieme, Stuttgart 1964.
- DELAY, J., P. PICHOT, Sur une maladie familiale caractérisée par l' association d' oligophrénie, d' aniridie et de cataracte congénitale. - Ann. Médico-psychol. 104 (1946), 233.
- DOST, H., Pädiatrische Aspekte beim Morbus haemolyticus neonatorum. - S. 18 in: Aktuelle Probleme des Morbus haemolyticus neonatorum, Zweiter Teil des Symposiums Hämatologische und immunbiologische Probleme der Fetal- und Neonatalperiode in der Universitäts-Frauenklinik Gießen am 13. und 14. Mai 1961. - Hsg.: R. Keep, G. Oehlert. Ferdinand Enke, Stuttgart 1963.

- DUBITSCHER, F., Die Mikrenzephalie. - S. 106 in A. Gütt, Handbuch der Erbkrankheiten, Bd. I, G. Thieme, Leipzig 1937.
- DUMERMUTH, G., Elektroencephalographie im Kindesalter. - Einführung und Atlas. - G. Thieme, Stuttgart 1965.
- EBEL, K.-D., Entwicklungs- und Wachstumsstörungen des Schädels. - S. 71 in Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. VIII/1, Hsg.: H. Opitz, F. Schmid. J. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1969.
- ELLIS, J. R., Chromosomes and human malformation. - Nature 204 (1964), 930.
- FALK, W., Beitrag zur Frage der menschlichen Fruchtschädigung durch künstliche radioaktive Isotope. - Die Medizinische 33/34 (1959), 1480.
- FANCONI, G., Familiäre infantile perniziösaartige Anämie (perniziöses Blutbild und Konstitution). - Jhrb. Kinderhk. 117 (1927), 257.
- FANCONI, G., Die familiäre Panmyelopathie. - Schweiz. med. Wschr. 94 (1964), 1309.
- FAURÉ, C., J. C. LANGE, Nephroblastome et aniridie. - Ann. Radiol. 10 (1967), 555
- FLAMM, H., Die pränatalen Infektionen des Menschen. - G. Thieme, Stuttgart 1959.
- FRAUMENI, J. F.: The Aniridie-Wilms' Tumor-Syndrome. - Birth Defect Original Article Series IV (1969), 198 (2. Februar 1969).
- FRAUMENI, J. F., Jr., C. F. GEISER, M. D. MANNING, Wilms' tumor and congenital hemihypertrophy: Report of five new cases and review of literature. - Pediatrics 40 (1967), 886
- FRAUMENI, J. F. Jr., A. G. GLASS, Wilms' tumor and congenital aniridia. - J. Amer med. Ass. 206 (1968), 825

- FRAUMENI, J. F., Jr., R. W. MILLER, Adrenocortical neoplasms with hemihypertrophy, brain tumors and other disorders. - J. Pediat. 70 (1967), 129
- FRAUMENI, J. F., Jr., R. W. MILLER, J. A. HILL, Primary carcinoma of the liver in childhood: An epidemiological study. - J. Nat. Cancer Inst. 40 (1968), 1087
- FRIEDE, R., Über physiologische Euryopie und pathologischen Hypertelorismus ocularis. - Graefes Arch. Ophth. 155 (1954), 359.
- FUNK, F., Schwachsinn. - Fortschr. Neurol. Psychiat. 29 (1961), 185.
- GANTER, R., Über Kopfhautfalten und Haarlinien. - Allgem. Zeitschrift f. Psychiatrie u. psychisch-gerichtl. Mediz. 72 (1916), 63.
- GENZ, H., Klinische Beobachtungen und Untersuchungen bei einem Fall von Fanconi-Anämie. - Arch. Kinderhk. 145 (1952), 237.
- GOLDSTEIN, L., Radiogenic microcephaly. A survey of nineteen recorded cases, with special reference to ophthalmic defects. - Referat in: Zbl. f. ges. Kinderhk. 25 (1931), 252.
- GORDON, R. R., P. COOKE, Ring - 1 chromosom and microcephalic dwarfism. - Lancet II (1964), 1212.
- GREBE, H., Beitrag zur familiären Mikrocephalie. - Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.-Lehre 24 (1940), 506.
- GREBE, H., Mikrokephalie, Mikrocephalie oder Mikrozephalie? - Med. Klinik 39 (1943), 629.
- GREBE, H., Mikrocephalie als diagnostisches und ätiologisches Problem. - Homo 5 (1954), 94.
- GREBE, H., Aniridie et oligophrénie, un syndrome héréditaire. - J. Génét. hum. 3 (1954), 269.
- GREBE, H., A. WINDORFER, Beitrag zur erblichen und nicht-erblichen Mißbildungsätiologie. - Dtsch. med. Wschr. 78 (1953), 149.

- GREIG, D. M., Hypertelorism. A hitherto undifferentiated congenital cranio-facial deformity. - Edinburgh Med. J. 31 (1924), 560.
- GREITHER, A., Über das Syndrom Ichthyosis congenita, Schwachsinn und spastische Störungen vom Typ der Little'schen Krankheit. - Hautarzt 10 (1959), 403.
- GRIEFENTROG, F., Eine besondere, den Markporencephalien nahestehende Form von frühkindlicher Hirnschädigung. - Zbl. allg. Path. 89 (1952), 254.
- GROSS, H., Der Hypertelorismus. - Ophthalmologica 131 (1956), 137.
- GROSS, H., E. KALTENBÄCK, Ätiologische Probleme bei den angeborenen und frühzeitig erworbenen hochgradigen Schwachsinnszuständen. - Wien. med. Wschr. 109 (1959), 119.
- GUSTAVSON, K.-H., B. I. IVERMARK, P. ZETTERQUIST, J. A. BÖÖK, Post mortem diagnosis of a new double-trisomy associated with cardiovascular and other anomalies. - Acta Paediat. (Uppsala) 51 (1962), 686.
- HABERLANDT, W. F., Klinisch-genetische Überlegungen beim Phenylbrenztraubensäure-Schwachsinn. - Ärztliche Forschung 17 (1963), 17.
- HALLERVORDEN, J., Entwicklungsstörungen und frühkindliche Erkrankungen des Zentralnervensystems. - S. 905 in: Hdb. der inn. Medizin, Bd. V/3, Hsg.: Bergmann, G. v., W. Frey, H. Schwiegh. J. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1953.
- HALLERVORDEN, J., J. E. MEYER, Cerebrale Kinderlähmung (Früherworbene körperliche und geistige Defektzustände). - S. 194 in: Hdb. d. spez. path. Anat. u. Histol., Bd. XIII/4, Hsg.: Lubarsch, O., F. Henke, R. Rössle, W. Scholz. J. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956.
- HANHART, E., Über einfache Rezessivität der Mikrocephalia vera, spuria et combinata und das herdweise Vorkommen der Mikrocephalia vera in Schweizer Isolaten. - Acta Genet. med. (Roma) 7 (1958), 445.

- HECHST, B., Über einen Fall von Mikroencephalie ohne geistigen Defekt. - Arch. Psychiat. Nervenkr. 97 (1932), 64.
- HEIMENDINGER, J., Die Ergebnisse von Körpermessungen an 5 000 Baseler Kindern von 0 - 18 Jahren. - Schweiz. med. Wschr. 88 (1958), 785 u. 807.
- JACOB, H., Faktoren bei der Entstehung der normalen und der entwicklungsgestörten Hirnrinde. - Z. ges. Neurol. Psychiat. 155 (1936), 1.
- JACOB, H., Eine Gruppe familiärer Mikro- und Mikrencephalie. - Z. ges. Neurol. Psychiat. 156 (1936), 633.
- JELGERSMA, H. C., Die sogenannten Entartungszeichen der Mikrocephalen und die Fetalisationslehre. - Z. ges. Neurol. Psychiat. 112 (1928), 88.
- KALTER, H., J. WARKANY, Experimental production of congenital malformations in mammals by metabolic procedure. - Physiol. Rev. 39. (1969), 65
- KLEIN, D., A. FRANCESCHETTI, Mißbildungen und Krankheiten des Auges. - S. 1 in: Humangenetik, Bd. IV, Hsg. P. E. Becker. G. Thieme, Stuttgart 1964.
- KLEINE, H. O., Ätiologie der kongenitalen Herzfehler mit einem Anhang über pränatale allgemeine Mißbildungsprophylaxe. - Ferdinand Enke, Stuttgart 1958.
- KOCH, G., Erworbene und erbliche Schwachsinnszustände. - Med. Welt 37/38 (1961), 1870 und 1923.
- KOCH, G., Neue Ergebnisse der klinischen und genetischen Schwachsinnsforschung. - Ärztliche Forschung 17 (1963), 1.
- KOCH, G., Degenerative Entmarkungskrankheiten (Diffuse Sklerosen). - S. 1 in: Humangenetik, Bd. V/1, Hsg.: P. E. Becker. G. Thieme, Stuttgart 1966.
- KOCH, G., Nervenkrankheiten vorwiegend exogener Natur oder noch ungeklärter Ätiologie. - S. 488 in: Humangenetik, Bd. V/1, Hsg.: P. E. Becker. G. Thieme, Stuttgart 1966.
- KOCH, G., Sondertypen des Schwachsinns. - S. 431 in: Humangenetik, Bd. V/2, Hsg. P. E. Becker. G. Thieme, Stuttgart 1967.

- KOCH, G., Genealogisch - demographische Untersuchungen über Mikrocephalie in Westfalen. - Westdeutscher Verlag, Köln und Opladen 1968.
- KOMAI, T., K. KISHIMOTO, Y. OZAKI, Genetic study of microcephaly based on Japanese material. - Amer. J. hum. Genet. 7 (1955), 51.
- KRATTER, F. E., The incidence of cutis verticis in three lawgrade mental defectives. - J. ment. Sci. 104 (1958), 850.
- LEIBER, B., G. OLBRICH, Die klinischen Syndrome. - Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1966.
- LENZ, W., Zur Genetik der incontinentia pigmenti. - Ann. Paediat. (Basel) 196 (1961), 149.
- LINDEMANN, K., Aufgaben der Orthopädie. - S. 44 in: Die infantilen Zerebralpareesen, Hsg.: K. Lindemann. G. Thieme, Stuttgart 1963.
- LORENZ, K., Beitrag zum Krankheitsbild des sog. "Fanconi-Syndroms". - Kinderärztliche Praxis 25 (1957), 11.
- MACDONALD, W. B., K. D. FITSCH, J. C. LEWIS, Cockayne's Syndrom. An heredo-familial disorder of growth and development. - Pediatrics 25 (1960), 997.
- MARSHALL, R., R. E. NEWNHAM, J. R. RAWSTRON, J. R. ELLIS, L. J. STEVENS, Features of 13 - 15 trisomy syndrom with normal karyotyp. - Lancet I (1964), 556.
- MAYER, C., O. REISCH, Klinische Studie an zwei Mikrocephalen nebst Bemerkungen zur Auffassung der Mikrocephalie. - Arch. Psychiat. Nervenkr. 89 (1930), 662.
- MENDES DA COSTA, S., J. W. VAN DER VALK, Typus maculatus der bullösen hereditären Dystrophie. - Archiv f. Dermatologie u. Syphilis 91 (1908), 3.
- MILLER, R. W., J. F. Jr. FRAUMENI, M. D. MANNING, Association of Wilms' tumor with aniridia, hemihypertrophy and other congenital malformations. - New Engl. J. Med. 270 (1964), 922.
- MINKOWSKI, M., Sur les altérations de l'écroûle cérébrale dans quelques cas de microcéphalie. - Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. 76 (1955), 110.

- MONAKOW, C. v., Biologisches und Morphogenetisches über die Mikrocephalia vera.- Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. 18 (1926), 3.
- NACHTSHEIM, H., Erbkleiden des Nervensystems bei Säugtieren. S. 1 in Hdb. der Erbbiologie des Menschen, Bd. V/1, Hsg.: G. Just. J. Springer, Berlin 1939.
- NACHTSHEIM, H., Chromosomenaberrationen beim Säuger und ihre Bedeutung für die Entstehung von Mißbildungen. - Die Naturwissenschaften 46 (1959), 637; 47 (1960), 361; 49 (1962), 263.
- NACHTSHEIM, H., Derzeitiger Stand der Mißbildungsforschung. - Öffentl. Gesdh. 25 (1963), 447.
- NEILL, C. A., M. M. DINGWALL, A syndrome resembling progeria: a review of two cases. - Arch. Dis. Childh. 25 (1950), 213.
- NILSSON, L. R., Chronic pancytopenia with multiple congenital abnormalities (Fanconi's Anaemia). - Acta Paediat. (Uppsala) 49 (1960), 518.
- NORMAN, R. M., A. H. TINGEY, Syndrome of microcephaly, striocerebellar calcifications, and leucodystrophy. - J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 29/2 (1966), 157.
- NORMAN, R. M., N. WOOD, A congenital form of amaurotic family idiocy. - J. Neurol. Psychiat. 4 (1941), 175.
- OSTERTAG, B., Mißbildungen. Grundzüge der Entwicklung und Fehlentwicklung. Die formbestimmenden Faktoren. - S. 283 in Hdb. der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. XIII/4, Hsg.: Lubarsch, O., F. Henke, R. Rössle, E. Uelinger, W. Scholz. J. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956.
- PAINE, R. S., Evaluation of familial biochemically determined mental retardation in children, with special reference to aminoaciduria. - New Engl. J. Med. 262 (1960), 658.

- PARHON, C. I., L. BALLIF, N. LAVRENENCO, Microcéphalie familiale. Acromicrie et syndrome adipeux-génital. - Rev. franç. d' endocrinol. 7 (1929), 307.
- PASKIND, H. A., T. T. STONE, Familial spastic paralysis. Report of three cases of one family and observation of necropsy. - Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 30 (1933), 481.
- PEIFFER, J., Über die metachromatischen Leukodystrophien (Typ Scholz). - Arch. Psychiat. Nervenkr. 199 (1959), 386.
- PEIFFER, J., Über die nichtmetachromatischen Leukodystrophien. - Arch. Psychiat. Nervenkr. 199 (1959), 417.
- PETERS, G., Pelizaeus-Merzbachersche Krankheit. - S. 618 in: E. Kaufmann, Lb. der spez. path. Anat., Bd. III/2, Hsg.: M. Staemmler. Walter de Gruyter & Co., Berlin 1961.
- PETERS, G., O. E. LUND, Die Fehlbildungen des Zentralnervensystems. - S. 343 in: E. Kaufmann, Lb. der spez. path. Anat., Bd. III/1, Hsg.: M. Staemmler, Walter de Gruyter & Co, Berlin 1958.
- PFEIFFER, R. A., Das Syndrom der Incontinentia pigmenti Bloch-Siemens. - MMW 101 (1959), 2312.
- PFISTER, H., Mikrocephalie mit Affenspalte ohne Geistesstörung. - Allgem. Zeitschr. f. Psychiatrie u. psychisch-gerichtliche Mediz. 50 (1894), 903.
- PLUMMER, G., Anomalies occurring in children exposed in utero to atomic bomb in Hiroshima. - Pediatrics 10 (1952), 687.
- POIMAN, A., Anencephaly, spina bifida and hydrocephaly. - Genetica 25 (1950), 29.
- RADNER, S., Sur la "Cutis verticis gyrata". - Acta med. scand. 105 (1940), 425.
- ROHDE, R. A., R. TOMPKINS, "Cri du chat" due to a Ring-B (5) Chromosome. - Lancet II (1965), 1975.

- SCHALTENBRAND, G., Encephalitis periaxialis diffusa (SCHILDER). A case report with clinical and anatomic studies. - Arch. Neurol. Psychiat. 18 (1927), 944.
- SCHEID, W., Die Entwicklungsstörungen des Nervensystems und seiner Hüllen, die frühkindlichen Hirnschäden und der Hydrocephalus. - S. 529 in Lhb. der Neurologie, G. Thieme, Stuttgart 1966.
- SCHLACK, H., Die organischen und funktionellen Nervenkrankheiten im Kindesalter. - Hippokrates-Verlag Marquardt & Cie, Stuttgart 1951.
- SCHMIDT, B., W. JAEGER, H. NEUBAUER, Ein Mikrozephalie-Syndrom mit atypischer tapetoretinaler Degeneration bei 3 Geschwistern. - Klin. Mbl. Augenhk. 150 (1967), 188.
- SCHOB, F., Pathologische Anatomie der Idiotie. - S. 779 in: Hdb. der Geisteskrankheiten, Bd. VII, Hsg.: Bumke. J. Springer, Berlin 1930.
- SCHÖNENBERG, H., Dyscephalien. - S. 244 in Hdb. der Kinderheilkunde, Bd. VI, Hsg.: OPITZ, H., F. SCHMID. J. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1967.
- SCHWANITZ, G., H.-D. ROTT, H. BÜHL, Cri-du-chat-Syndrom. Genetische Aspekte beim Katzenschreisyndrom. - Ärztl. Praxis 21 (1969), 3249 (2. August 1969).
- SEIDELMAYER, H., Über ein neues Syndrom multipler Abartung: Pigmentanomalie, kongenitale ektodermale Dysplasie, Nebennierenmarkaplasie. - Z. Kinderhk. 63 (1943), 451.
- SIEMENS, H. W., Melanosis corii degenerativa, eine neue Pigmentdermatose. - Archiv f. Dermatologie u. Syphilis 157 (1929), 382.
- SJÖGREN, T., Oligophrenia combined with congenital ichthyosiform erythrodermia, spastic syndrome and macular-retinal degeneration. A clinical and genetic study. - Acta genet. (Basel) 6 (1956), 80.

- SJÖGREN, T., T. LARSSON, Oligophrenia in Combination with Congenital Ichthyosis and Spastic Disorders. A Clinical and Genetic Study. - Acta psychiat. scand., Suppl. 113, 32 (1957).
- STRINGARIS, M. G., Mikrenkephalie. Ein Beitrag zur Lehre und Kasuistik der Missbildung. - Frankf. Z. Path. 37 (1929), 396.
- SULZBERGER, M. B., Über eine bisher nicht beschriebene congenitale Pigmentanomalie. (Incontinentia pigmenti). - Archiv f. Dermatologie u. Syphilis 154 (1928), 19.
- THALHAMMER, O., Entzündliche Ursachen kindlicher Hirnschäden. - Wien. med. Wschr. 110 (1960), 1023.
- UELINGER, E., Konstitutionelle infantile (perniciosaartige) Anämie. - Klin. Wschr. 8 (1929), 1501.
- UNDEUTSCH, U., UNDEUTSCH, W., P. SCHEID, Die Incontinentia pigmenti als Leitsymptom eines Komplexes multipler Abartung. - Z. Kinderhk. 74 (1954), 484.
- VALENTINE, G. H., Die Chromosomenstörungen. - J. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1968.
- VERSCHUER, O. Frh. v., Genetik des Menschen, - Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1959.
- VOGEL, F., H. DORN, Krankheiten der Haut und ihrer Anhangsgebilde. - S. 346 in: Humangenetik, Bd. IV, Hsg.: P. E. Becker. G. Thieme, Stuttgart 1964.
- VOGT, H., Über die Anatomie, das Wesen und die Entstehung mikrocephaler Mißbildungen. - J. F. Bergmann, Wiesbaden 1905.
- WALLIS, K., A. KALUSHINER, Oligophrenia in combination with congenital ichthyosis, spastic disorders and macular degeneration (Sjögren-Larsson-Syndrome). - Ann. Paediat. (Basel) 194 (1960), 115.
- WEICKER, H., Die genetischen Grundlagen der Fanconi-Anämie. - Schweiz. med. Wschr. 89 (1959), 1081.

- WOLF, U., R. FORSCH, H. BAITSCH, H. REINWEIN, Deletion on short arms of AB-Chromosome without "Cri du chat" Syndrom. - Lancet I (1965), 769.
- WOLLENSAK, J., Charakteristische Augenbefunde beim Syndroma Bloch-Sulzberger (Incontinentia pigmenti). - Klin. Mbl. Augenheilk. 134 (1959), 692.
- ZAPPERT, J., Über röntgenogene foetale Microcephalie. - Arch. Kinderhk. 80 (1927), 34.
- ZÜLCH, K. H., Frühkindliche Hirnschäden. - S. 1 in: Die infantilen Zerebralpareesen, Hsg.: K. Lindemann. G. Thieme, Stuttgart 1963.

Herrn Professor Dr. med. G. Koch, Direktor des Instituts für Humangenetik und Anthropologie der Universität Erlangen-Nürnberg, danke ich für die Überlassung des Themas und für die Beratung bei der Abfassung der Arbeit.

F. Lebenslauf

Am 11. Juni 1944 wurde ich, Karl Braun, als Sohn des Zahnarztes Karl Braun und seiner Ehefrau Theresia, geborene Zimmermann, in Schönsee geboren. Nach dem Besuch der Volksschule in Schönsee und des Humanistischen Gymnasiums in Weiden i. d. Opf. legte ich dort im Juli 1964 die Reifeprüfung ab. Nach einjährigem Dienst bei der Bundeswehr begann ich das Studium der Zahnmedizin an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen im Wintersemester 1965/66. Nach dem 2. Semester legte ich am 29. Juli 1966 das Vorphysikum ab und nach dem 5. Semester am 12. 3. 1968 das Physikum. Das zahnärztliche Staatsexamen bestand ich am 20. 11. 1970 mit der Note "sehr gut".

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
